

АКАДЕМИЯ
НАУК
СССР



АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК
СССР

С.Н. ГОЛИКОВ, И.В. САНОЦКИЙ,
Л.А. ТИУНОВ

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

ИЗДАТЕЛЬСТВО
«МЕДИЦИНА»

1986

~~_____~~
~~_____~~
~~_____~~
в память о совместной
работе в комитете Висен
Хабаровского по сударственному
международному шариату
уверенности в будущим
успехи в международном
Н. И. 87 г.

~~_____~~
~~_____~~
~~_____~~

АКАДЕМИЯ НАУК
СССР



АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СССР

С. Н. ГОЛИКОВ, И. В. САНОЦКИЙ, Л. А. ТИУНОВ

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ



ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»
Ленинградское отделение 1986

цих
мат
нов
ров
чел
сято
ощу
осм
ым
ески
ока
осхо
при
раз
змыш
граж
под
й бо
гии
десса
нны
лемь
общ
аген
Одно
азряд
изу
гания
урно
емам
раще
твий,
еский
гвие)
окра
меха
грав
тель
гично
ими-

ГОЛИКОВ С. Н., САНОЦКИЙ И. В., ТИУНОВ Л. А. Общие механизмы токсического действия/АМН СССР.— Л.: Медицина, 1986.— 280 с, ил.

С. Н. Голиков — академик АМН СССР, зав. отделом фармакологии Института токсикологии МЗ СССР; И. В. Саноцкий — д-р. мед. наук, профессор, зав. отделом токсикологии НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР; Л. А. Тиунов — д-р. мед. наук, профессор.

В книге всесторонне рассматривается одна из фундаментальных химико-биологических проблем — механизмы взаимодействия химических веществ с живыми системами на различных уровнях их структурно-функциональной организации. Представлена концепция общих механизмов токсичности, позволяющая с единых методологических позиций обсуждать различные аспекты острой и хронической химической патологии. При этом делается попытка обобщения многочисленных фактов на основе учения о гомеостазе. Обсуждена проблема токсического стресса, до сего времени не получившая отражения в литературе. Материалы по терапии отравлений построены соответственно с принципом коррекции нарушений гомеостаза на различных уровнях его регуляции от молекулярного до организменного. Применительно к задачам профилактической токсикологии рассмотрены основные формы гомеостатической регуляции при химических воздействиях и предложена математическая модель процессов адаптации и дезадаптации.

Для токсикологов, фармакологов и гигиенистов.

В книге 10 рисунков, 25 таблиц, 33 схемы, список литературы 240 названий.

For summary see page 277.

Рецензент: П. П. Денисенко — засл. деят. науки, проф., д-р. мед. наук, зав. кафедрой фармакологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института.

Издание одобрено и рекомендовано к печати
Редакционно-издательским Советом Президиума АМН СССР

Оглавление

Предисловие	3
Список сокращений	6
Глава 1 Введение в химическую патологию (С. Н. Голиков)	7
О соотношении специфического и неспецифического в химической патологии	13
Гомеостаз и химическая патология	23
Детоксикация как механизм гомеостаза и резистентности	36
Глава 2. Острая химическая патология (С. Н. Голиков)	43
Синдромы острых отравлений	43
Клинические фазы отравлений	46
Экстремальные токсические воздействия (общие механизмы)	48
Экзотоксическая кома	54
Токсические нарушения физико-химического гомеостаза	58
Токсические гипоксии	64
Об участии физиологически активных веществ в механизмах токсического действия	72
Глава 3. Физиологические механизмы хронического действия химических веществ	77
Интегральные методы исследования (С. Н. Голиков)	77
Специфические методы исследования (С. Н. Голиков)	87
Компенсаторные процессы в химической патологии (С. Н. Голиков)	88
О механизмах толерантности (С. Н. Голиков)	91
Процессы кумуляции (С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий)	95
Критерии хронического действия химических веществ (С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов)	97
Иммуотропное действие химических веществ (С. Н. Голиков)	106
Глава 4. Биохимические механизмы токсичности (Л. А. Тиунов)	114
Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии химических веществ на организм	114
Микросомальные механизмы детоксикации. Оксидазы со смешанными функциями печени и других органов	115
Механизмы конъюгации	123
Индукторы и ингибиторы микросомальных монооксигеназ	143
Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии супероксидных радикалов и перекисных соединений	157
Внемикросомальные механизмы биотрансформации ксенобиотиков	168
Метаболизм алифатических спиртов и альдегидов	169
Детоксикация цианидов	176
Биохимические механизмы токсического действия химических веществ	179
Механизмы токсичности, связанные с нарушением процессов биотрансформации ядов	181
Нарушения процессов синтеза белка	186
Нарушения биоэнергетических процессов	191
Повреждения лизосом и нарушения процессов катаболизма	195
Мембранотоксическое действие химических веществ	199

Глава 5. Общие принципы терапии отравлений 205

Антидотная терапия (С. Н. Голиков) 206

Иммунологические подходы к разработке средств антидотной терапии (С. Н. Голиков) 209

Средства патогенетической и симптоматической терапии (С. Н. Голиков) 210

Активация процессов естественной детоксикации (С. Н. Голиков, Л. А. Тиунов) 211

Антигипоксанты (С. Н. Голиков, Л. А. Тиунов) 217

Глава 6. Концепция токсичности в профилактической токсикологии и безопасные уровни воздействия (И. В. Саноцкий) 222

Основные формы гомеостатической регуляции при химических воздействиях 223

Безопасные уровни воздействия химических соединений 236

Защита биосферы от химических соединений 243

Глава 7. Математическое моделирование механизмов адаптации и дезадаптации при повторяющемся химическом воздействии (И. В. Саноцкий) 246

Математическая модель процессов адаптации и дезадаптации 246

Оценка реакций адаптирующегося организма 256

Практическое применение математической модели 259

Заключение 264

Предисловие

Токсикология принадлежит к числу наук, характеризующихся исключительно высокими темпами накопления фактического материала, что связано со все возрастающим количеством новых химических соединений, потенциально опасных для здоровья человека. В настоящее время общее количество известных человеку химических веществ достигает 6 млн. К их числу относятся самые разнообразные соединения, загрязняющие окружающую среду, а также медикаменты, пищевые добавки, моющие и косметические средства и др. Если принять, что отравление любым из веществ определенной химической структуры (этиологический фактор) представляет собой нозологическую единицу, то окажется, что по числу таковых экзогенные интоксикации превосходят другие классы и группы болезней, хотя в соответствии с принятой классификацией болезней относятся лишь к одному ряду, включающему «несчастные случаи, отравления и травмы».

Неслучайно в последнее время стал завоевывать права гражданства термин «химическая патология», которым не только подчеркивается значимость и распространенность «токсической болезни», но (что особенно важно) и общность токсикологии и патофизиологии в подходе к изучению патологического процесса, вызванного химическими соединениями. В связи с указанным особую актуальность приобретают методологические проблемы токсикологии, разработка теории, позволяющей с позиций общей патологии рассматривать механизмы действия токсических агентов, патогенез и клинику вызываемых ими отравлений. Одной из главных задач токсикологии, которая выдвигает ее в разряд фундаментальных химиобиологических дисциплин, является изучение взаимодействия химических компонентов среды обитания с живыми системами на различных уровнях их структурно-функциональной организации. Применительно к проблемам медицины задачи токсикологии, заключающиеся в предотвращении, распознавании и лечении интоксикаций и их последствий, представляются особенно сложными и ответственными.

С позиций общей патологии, всякий «внезапный химический удар» большой интенсивности (экстремальное воздействие) является для организма наиболее опасным, так как резко сокращает время, необходимое для включения компенсаторных механизмов (наиболее яркий пример — «молниеносные» формы отравления). В случае замедленного поступления в организм смертельной дозы яда компенсаторные возможности хотя бы частично успевают включиться и тогда развивается выраженная хими-

ческая патология, в которой наряду с характерными проявлениями действия яда можно уловить признаки противодействия ему механизмов защиты. Наконец, при повторном поступлении в организм малых количеств химического раздражителя время позволяет организму в той или иной мере реализовать адаптивные и компенсаторные возможности. При этом могут проявляться различные фазы адаптации или компенсации с возможным исходом в выздоровление или в химическую патологию в зависимости от природы, силы и продолжительности воздействия.

Таким образом, речь идет об общих механизмах токсичности, определяющих основные формы развития химической патологии. При рассмотрении общих механизмов целесообразно руководствоваться дифференцированными и интегральными подходами к оценке токсических эффектов химических соединений на различных уровнях структурно-функциональной организации живых систем: организменном, органотканевом, клеточном, субклеточном и молекулярном. Так, одним из общих механизмов действия, например, синаптических ядов является нарушение координированной функции синапса как саморегулирующейся системы; мембранотоксические вещества изменяют проницаемость мембран вследствие нарушения интегративных процессов, обеспечивающих их структурно-функциональную целостность и т. д. При этом важно определить патогенетическое значение тех или иных нарушений в сложной цепи функционально-биохимических процессов, начиная от элемента системы (например, выключение фермента, рецептора) и кончая организмом в целом. Поскольку основной принцип взаимодействия яда с организмом сводится к нарушению равновесия со средой обитания и к возможному восстановлению нарушенного равновесия, наиболее приемлемой общей теорией для изучения различных сторон этих отношений представляется учение о гомеостазе. Оно, по нашему мнению, должно явиться методологической основой в разработке проблем химической патологии.

Общие механизмы токсического действия можно условно разделить на структурно-функциональные и биохимические, имея в виду, что на организменном, системном и органном уровнях воздействия преимущественная роль в конечной реализации эффекта принадлежит структурно-функциональным механизмам, а на клеточном и субклеточном — молекулярным (биохимическим).

Специальное внимание в книге уделено механизмам однократных (острых) и повторных (хронических) токсических воздействий в плане изучения закономерностей формирования адаптационных и компенсаторных процессов в химической патологии. Наиболее надежным критерием правильности тех или иных представлений о механизмах любого патологического процесса является возможность его предупреждения и лечения. Химическая патология в этом отношении не является исключением. В связи с этим

в книге рассмотрены как проблема безопасных уровней воздействия (главное в профилактической токсикологии), так и общие принципы терапии отравлений (основы клинической токсикологии).

В процессе работы над книгой мы неизменно убеждались в исключительной актуальности следующего положения В. И. Ленина: «...кто берется за частные вопросы без... решения общих, тот неминуемо будет на каждом шагу бессознательно... „натыкаться“ на эти общие вопросы»¹. В токсикологии количество частных вопросов, частных механизмов нарастает с астрономической быстротой. Открытие почти всякого нового явления и процесса в биологии неизбежно приводит к тому, что находятся химические факторы, которые тем или иным образом действуют на этот процесс. Поэтому изучение общих механизмов, лежащих в основе такого общебиологического явления, каким представляется токсичность, следует считать особенно актуальным. Авторы рассматривают проблему токсичности с различных точек зрения, в связи с чем некоторые разделы книги имеют как бы самостоятельное значение. В то же время все они связаны общими представлениями о механизмах токсичности, что позволило объединить различные направления современной токсикологии.

Попытка всесторонне рассмотреть в одной книге общие для острой и хронической химической патологии механизмы предпринимается впервые. Авторы надеются, что, если выдвинутая ими концепция и не удовлетворит некоторых читателей, то может послужить отправным пунктом для дальнейшего развития представлений о механизмах токсичности.

На всем протяжении работы над книгой большую помощь нам оказывали научные сотрудники Института токсикологии Минздрава СССР Г. А. Гурьянов и В. И. Саноцкий, за что приносим им глубокую благодарность.

¹ Ленин В. И. Полное собрание сочинений, т. 15, с. 368.

Список сокращений

АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АХЭ	—	ацетилхолинэстераза
КОР(С)	—	кислотно-основное равновесие (состояние)
КВЧ	—	коэффициент видовой чувствительности
КВИО	—	коэффициент возможного ингаляционного отравления
КФК	—	креатининфосфокиназа
ЛД ₅₀	—	летальная доза, вызывающая гибель 50 % животных
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
МОД	—	минутный объем дыхания
МОС	—	минутный объем сердца
МЭОС	—	микросомальная этанолюкисляющая система
НАД	—	никотинамидадениндинуклеотид
НДМА	—	нитрозодиметиламин
ОВ	—	объем вдоха
ОСФ	—	оксигеназы смешанной функции
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ПДК	—	предельно допустимая концентрация
ПСС	—	периферическое сопротивление сосудов
СОД	—	супероксиддисмутаза
СОДГ	—	сорбитдегидрогеназа
УО	—	ударный объем сердца
ФАВ	—	физиологически активные вещества
ФОИ	—	фосфорорганические ингибиторы
ФОС	—	фосфорорганические соединения

Введение в химическую патологию

Обычно изложение общих вопросов токсикологии начинают с определения понятия «яды», однако при этом неизменно делают оговорку, что отнесение тех или иных веществ к ядам условно, так как токсичность многих из них обусловлена не столько качеством, сколько количеством попавшего в организм вещества. Такая оговорка в настоящее время тем более необходима, поскольку человечество располагает несколькими миллионами химических соединений, многие из которых при определенных обстоятельствах могут стать источником отравлений. Многообразие условий, необходимых для того, чтобы чужеродное химическое вещество проявило токсическое действие, привело к попыткам дать широкое определение понятия «яды». Так, R. Farbe и R. Truhaut (1961) к ядам относят «...любое вещество, которое, проникнув в живой организм (независимо от пути) в сравнительно большом количестве, один или несколько раз, через весьма короткие промежутки времени или в малых количествах, но повторенных на протяжении времени, вызывает временно или на долгий срок, путем физико-химического воздействия, более или менее тяжелые нарушения одной или нескольких функций, способные повлечь за собой даже смерть». Однако это определение не получило широкого распространения. Современные авторы склонны к более лаконичному определению понятия яда, в котором центр тяжести смещен в сторону организма, точнее, его ответа на химическое повреждение. По Г. Могошу (1984), например, «понятие „токсическое вещество“ включает всякий фактор, имеющий тенденцию нарушать равновесие между индивидом и окружающей средой», что созвучно нашей концепции, в соответствии с которой яды рассматриваются в качестве химических факторов нарушения гомеостаза [Голиков С. Н., 1980].

В действии на различных представителей растительного и животного мира яды проявляют избирательность, что позволяет выделить вещества, ядовитые преимущественно для растений (гербициды), бактерий (бактерициды), насекомых (инсектициды) и т. д. Для общего представления о распространении ядов нами предложена классификация, построенная с учетом происхождения ядов и их принадлежности к определенному классу химических соединений (табл. 1). Кроме того, яды разделяются в зависимости от сферы их преимущественного использования и распространения (бытовые, промышленные, медицинские и др.).

Создание единой медицинской классификации ядов затруднительно, так как некоторые яды имеют политропное действие,

Химико-биологическая классификация ядов

Яды небиологической природы		Яды биологической природы		
Неорганические вещества	Органические соединения	Яды бактерий	Яды растений	Яды животных
<p>Простые вещества: металлы и неметаллы (ртуть, свинец; мышьяк, фосфор и др.)</p> <p>Химические соединения: Соединения металлов (соли тяжелых металлов и др.) Соединения неметаллов (кислоты и основания, циан- иды, гидрид мышьяка и др.)</p>	<p>Углеводороды и их галогенопроиз- водные: метан, этан; дихлорэтан, че- тыреххлористый углерод и др.</p> <p>Спирты и гликоли: метанол, этилен- гликоль и др.</p> <p>Эфиры, альдегиды и кетоны: диок- сан, формальдегид, ацетон и др.</p> <p>Циклические и гетероциклические соединения: амидо- и нитросоедине- ния бензола (фенол, хлорированные нафталины, фенилгидразин, пиридин, пирролидин, пиперидин и их произ- водные и др.)</p> <p>Элементоорганические соединения: фосфорорганические, хлорорганиче- ские и др.</p> <p>Полимеры: акрилопласты, фено- пласты, эпоксидные смолы и др.</p>	<p>Ботулиновый, столбнячный, ди- фтерийный, хо- лерный токсины и др.</p>	<p>Яды низших растений: грибов и паразитических грибов</p> <p>Яды высших растений: алкало- иды, гликозиды, токсальбумины и др.</p>	<p>Яды беспозво- ночных: простей- ших, кишечного- лостных, члени- стоногих. Яды по- звоночных: рыб, земноводных, пре- смыкающихся</p>

в то время как большое количество веществ различных химических классов характеризуется схожим эффектом. В связи с этим были предложены классификации, построенные на различных принципах оценки токсического действия: биохимическом, патофизиологическом, клиническом и др., которые дополняют друг друга. В основу биохимической классификации положен тип взаимодействия ядов с ферментами. Поскольку ферменты являются не единственной мишенью действия ядов, эту классификацию отчасти дополняет физиологическая классификация, которая, хотя и не может считаться завершенной, но в ряде случаев позволяет точно представить физиологический механизм действия (медиаторные яды, синаптические яды и т. д.). Иногда действие яда определяется по фармакологическому эталону, например яды, обладающие курареподобной, холиномиметической и другими видами активности.

Патофизиологическая классификация группирует яды в зависимости от ведущего патогенетического механизма отравления. В соответствии с этой классификацией наибольшую группу составляют гипоксические яды.

Согласно определению Г. Могоша, к ядам относятся токсические вещества экзогенной природы, которые, проникнув в организм различными путями, вызывают структурные и функциональные повреждения на различных уровнях организации живой материи, что выражается характерными патологическими состояниями. Этому определению соответствует клиническая классификация ядов, которая предусматривает деление ядов по принципу органотропности (гепатотоксические, нефротоксические, нейротоксические и др.) и их преимущественному воздействию на различные биологические структуры (мембранотоксические, цитотоксические и др.). Известно также эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное и онкогенное действие ядов, проявляющееся обычно в условиях хронической интоксикации.

Принадлежность химических веществ к ядам определяется токсичностью. Несмотря на кажущуюся простоту, определение понятия «токсичность» (ядовитость) не отличается однозначностью. Все зависит от того, с какой точки зрения рассматривать понятие «токсичность». В общебиологическом плане — это широко распространенное в живой природе явление, так как взаимодействие ядов с биологическими системами, выражением которого является токсичность, проявляется на всех уровнях организации живых организмов, начиная от низших растений и кончая высшими животными. В эволюционном плане такой подход позволяет рассматривать яды не только как вредные компоненты среды обитания, но и как факторы, способствовавшие в процессе борьбы за существование выработке защитных механизмов, обеспечивающих сохранение вида. С точки зрения гигиенической, токсичность (ее начальные проявления) — это критерий вредности. Для клинициста токсичность — один из факторов, определяющих тяжесть

отравления. Можно привести и другие подходы к определению понятия «токсичность» в зависимости от аспекта рассматриваемой проблемы:

Аспект	Подход к определению понятия «токсичность»
Химический	Способность химических соединений вызывать нарушения в результате взаимодействия с макромолекулами биологических систем
Биологический	Явление, основанное на способности живых организмов реагировать на экзогенные химические вещества
Физиологический	Степень химического воздействия, нарушающего функционирование биологических систем на различных уровнях
Биохимический	Результат вмешательства ксенобиотиков в течение биохимических реакций, приводящий к нарушению процессов жизнедеятельности
Патологический	Мера химического повреждения тканей и нарушения гомеостаза
Клинический	Степень риска возникновения отравления (заболевания химической этиологии)
Фармакологический	Выраженность побочного действия лекарств и риск уменьшения широты терапевтического действия
Гигиенический	Критерий вредности (порог вредного действия)
Судебно-медицинский	Степень вероятности возникновения тяжелого отравления
Экологический	Возможность неблагоприятного влияния на состояние биоценозов и функционирования экосистем
Социальный	Опасность химического загрязнения окружающей среды (токсическая опасность)

Использование любого из перечисленных подходов дает правильное, но все же неполное определение этого очень емкого понятия, по существу являющегося ключевым в токсикологии. В нем заключено главное содержание процесса, который мы называем «взаимодействием яда и организма». Неслучайно понятие «токсичность» постепенно приобрело значение определяющего слова в характеристике вызываемого ядом повреждения тканей (нейротоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность и т. д.). Поэтому нам представляется важным более подробно рассмотреть явление токсичности с позиций общей патологии. Общая патология содержит 3 части [Чернух А. И., 1981]: 1) общее учение о болезнях — изучение общих закономерностей возникновения, течения и исхода болезни; 2) изучение типовых (фундаментальных) патологических процессов, составляющих основу разнообразных заболеваний (повреждение тканей, воспаление, ишемические состояния, патологическая регенерация, опухолевый рост, патологические расстройства иммунитета, шок, инфекционный процесс и др.); 3) общие принципы лечения различных болезней.

Применительно к трем перечисленным направлениям общей патологии явление токсичности может быть охарактеризовано как причина заболевания химической этиологии (отравление) и как фактор, вызывающий химическое повреждение тканей (типовой патологический процесс), следствием которого является формирование соответствующего патологического состояния. Из этого вытекает важность изучения общих (интегральных) механизмов токсичности, которые, в конечном счете, определяют характер патологического процесса и клиническую картину отравления. Более того, познав механизмы токсического действия данного химического вещества, мы можем вплотную подойти к разработке принципов и методов лечения той или иной клинической формы вызываемого им отравления.

Несмотря на очевидность этого положения, в токсикологии все еще преобладает тенденция к выделению частных механизмов токсического действия различных веществ, в связи с чем продолжает происходить дальнейшее дробление групп и классов химических соединений по принципу избирательного действия. Не отрицая концепцию избирательной токсичности, мы тем не менее считаем, что она позволяет оценить лишь одну ее сторону, а именно ту, которая связана с оценкой эффектов в точке приложения действия яда (биологической мишени). Что касается всей совокупности явлений, формирующих патологический процесс (систему), то ей придается меньшее значение, хотя именно она определяет исход отравления и, в конечном счете, составляет содержание понятия «токсичность». Мы полагаем, что избирательному действию (конечно, в тех случаях, когда оно доказано) должна быть отведена роль пускового механизма в формировании патологического состояния в соответствии с закономерностями общей патологии.

К числу фундаментальных положений современной общей патологии, которые приложимы к токсикологии, необходимо отнести концепции, определяющие возникновение процессов, являющихся общими для ряда патологических состояний, иными словами, типовых процессов. Как известно, патологическим процессом называют закономерно возникающую в организме последовательность реакций на повреждающее действие патогенного фактора. Если этим фактором является химическое воздействие, то при определенных условиях возникает патологическое состояние, которое получило название «интоксикация».

Если мы попытаемся представить себе последовательность событий, лежащих в основе развития интоксикации, то мы прежде всего должны обратить внимание на участие в этом процессе ряда факторов: 1) факторы, связанные с химическими и физико-химическими свойствами самого яда; 2) факторы, обусловленные биологическими особенностями организма (видовые, генетические, возрастные, половые различия в чувствительности к ядам, влияние биоритмов на токсический эффект); 3) факторы окружающей

среды (температура, уровень ионизирующей радиации, барометрическое давление и др.).

В рамках данной монографии мы не имеем возможности сколько-нибудь подробно останавливаться на всех перечисленных факторах, тем более, что они подробно рассматриваются в руководствах по токсикологии. Мы обратимся только к тем из них, которые обусловлены биологическими особенностями организма, так как именно они лежат в основе физиологических и биохимических реакций живых систем на воздействие ядами и, следовательно, могут быть использованы для обоснования концепции токсичности. В этом плане, на наш взгляд, больше «повезло» избирательной токсичности, которая базируется на хорошо разработанной в физиологии и фармакологии теории рецепторов. Что касается изучения общей токсичности, то это направление не имеет строго очерченных контуров и в методологическом плане не получило должного импульса для своего развития. Иногда общую токсичность отождествляют с общетоксическим действием, но это не одно и то же. Традиционно к веществам общетоксического действия относят цианиды на том основании, что они являются блокаторами тканевого дыхания, играющего роль общего механизма в цепи клеточных обменных процессов. При этом не учитывают тот факт, что в биохимическом смысле данный механизм является строго избирательным, так как нарушается лишь одно звено в цепи ферментов, участвующих в дыхательном цикле. На этом основании цианиды в систематике ядов должны быть отнесены к группе ферментных ядов, вызывающих тканевую гипоксию.

В литературе можно встретить употребление понятия «общая токсичность» и в другом смысле. Речь идет об оценке токсичности соединений исключительно по тесту выживаемости в остром опыте. Мы считаем, что понятие «общая токсичность» должно иметь более широкое толкование и применяться во всех случаях, когда речь идет о возникновении токсикогенного (хемогенного) патологического состояния, которое по своей интенсивности и распространенности не укладывается в рамки избирательного действия и свидетельствует о вовлечении в процесс жизненно важных органов и систем. Отсюда следует, что общая токсичность присуща в равной мере как веществам с избирательной токсичностью, так и органотропным и политропным ядам. Здесь важно подчеркнуть, что избирательная токсичность далеко не всегда определяет общую токсичность. Вот характерный пример. По данным Е. Ф. Бажина (1984), атропин вызывает у человека коматозное состояние (общая токсичность) в дозах, которые в 75—100 раз превышают его холиноблокирующую дозу (избирательное периферическое действие).

В то же время «коматозные дозы» антихолинэстеразных фосфорорганических соединений очень близки к дозам, вызывающим начальные холинергические сдвиги.

Такое толкование вопроса позволяет нам говорить об общих механизмах токсичности в том смысле, что они в основном определяют возникновение типовых патологических процессов и состояний, т. е. действительно являются общими. Это тем более справедливо, что именно такие механизмы (состояния), в конечном итоге, лежат в основе танатогенеза, о чем свидетельствует близость доз, вызывающих полную клиническую картину отравления (она, как правило, развивается на фоне одного из типовых патологических процессов, например гипоксии), к смертельным дозам. Само собой разумеется, что и летальные дозы являются выражением общей токсичности. С определенной долей условности, по-видимому, можно говорить об общей токсичности в том смысле, что в ее основе лежат механизмы, которые мы называем общими, или типовыми.

Как следует из вышеизложенного, современная токсикология и, прежде всего, ее патофизиологическая часть (изучение патогенеза отравлений) нуждается в прочной методологической базе. Такой базой является общая патология, закономерности которой должны быть использованы в разработке проблем общей и частной токсикологии. Однако это не означает, что указанные закономерности могут быть механически перенесены в токсикологию. Во взаимодействии токсических агентов с организмом имеются определенные особенности, которые необходимо не просто учитывать при изучении патологического процесса, а творчески преломлять сквозь призму мышления специалиста по общей патологии.

В настоящей монографии мы попытались сделать этот шаг, выбрав на первом этапе для обсуждения такие проблемы общей токсикологии, которые не могут быть представлены иначе, как химическая патология. Помимо частично уже рассмотренной нами проблемы токсичности, к их числу мы относим следующие: 1) соотношение специфического и неспецифического в химической патологии (в общей патологии этому соответствует проблема соотношения части и целого); 2) патогенез отравлений и компенсация нарушенных функций; 3) типовые патологические процессы (состояния) и клинические синдромы при отравлениях; 4) критерии хронического действия химических веществ (механизмы нарушения адаптации). Эти и некоторые другие вопросы, рассматриваемые нами в качестве общих механизмов токсичности, мы стремились объединить на основе единого физиологического принципа, которым является концепция гомеостаза.

О соотношении специфического и неспецифического в химической патологии

Узловым вопросом проблемы химической патологии продолжает оставаться соотношение специфического и неспецифического в действии химических веществ. Несмотря на то, что оба этих по-

нения относятся к числу наиболее употребляемых в токсикологии, полной ясности в понимании их значения до сего времени нет. Е. А. Лужников (1982) основное значение придает временному фактору, отмечая, что специфическое действие наиболее ярко проявляется в ранней стадии острых отравлений — токсикогенной. Неспецифическое действие проявляется во второй, клинической, стадии отравления — соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде «следового» поражения структуры и функции различных органов и систем организма.

Другие авторы различие между специфическим и неспецифическим видят в самом характере токсических эффектов, полагая, что первое избирательно затрагивает какую-либо одну биохимическую систему (рецептор, фермент), в то время как второе охватывает эффекты, проявляемые независимо от точки приложения действия яда, и характеризуется интегральными показателями [Михеев М. И., Люблина Е. И., 1976]. Ряд авторов при выяснении различий между специфическим и неспецифическим действием на первое место ставят величину дозы. Считается, что специфическое действие более отчетливо проявляется при применении сублетальных или минимальных смертельных доз, в то время как неспецифическое действие преобладает в случае отравления заведомо смертельными дозами яда [Аничков С. В., 1982].

Существует также мнение, что соотношение специфических и неспецифических эффектов может быть различным в зависимости от продолжительности контакта организма с химическим веществом. Для острой химической патологии характерным является такая последовательность событий, при которой специфическое действие предшествует общим эффектам и имеет значение пускового механизма [Голиков С. Н., 1980]. В хронической химической патологии, по-видимому, чаще наблюдается обратная зависимость. Такого мнения придерживаются, в частности, Е. И. Люблина и Н. А. Минкина, полагая, что в начальном периоде хронической интоксикации, как правило, отсутствуют изменения, характерные для специфического действия яда, и на первый план выступают явления, связанные с нарушением стабильности функций ряда органов и систем, особенно регулирующих (фаза первичных реакций). По J. Farber (1980), избирательность связана с действием на рецептор, а общее действие обусловлено накоплением активных радикалов и водорастворимых перекисей, способных лизировать и нарушать проницаемость клеточных мембран. К общему воздействию относят также «токсический срыв» одного из путей естественной детоксикации химических соединений (см. гл. 4). К числу препаратов с подобным действием относятся SKF-525 А,ДФЕА и другие ингибиторы микросомальных монооксигеназ. Важное значение для понимания соотношения специфического и неспецифического в действии химических агентов

приобретает вопрос, какой фактор является определяющим в картине отравления, т. е. имеет наибольшее патогенетическое значение. А. И. Черкес и А. Ф. Лещинский на первое место ставят специфические механизмы отравления, считая их «причинными», а универсальным механизмам, обеспечивающим адаптивные реакции, отводят второстепенную роль. В то же время именно неспецифические механизмы, в конечном счете, формируют патологическую систему, клинически проявляющуюся в типичных синдромах отравлений (см. гл. 2). Сравнительно небольшое количество этих синдромов позволяет унифицировать неотложную помощь при острых отравлениях применительно к тому или иному симптомокомплексу, разумеется, с учетом необходимости применения специфических противоядий. Ограниченное количество последних (всего до 30 наименований) свидетельствует о том, что в действии подавляющего числа ядов все же преобладают неспецифические (общие, интегральные) механизмы токсичности. Это относится даже к таким классическим агентам, как окись углерода. В 1938 г., обсуждая проблему избирательного действия, Н. В. Лазарев писал: «Примером в высокой степени избирательного действия может служить окись углерода: единственный достоверно известный процесс, который имеет значение для понимания отравления окисью углерода теплокровных животных, — есть взаимодействие СО с гемоглобином, образование карбоксигемоглобина». Время не изменило представления о патогенетическом значении взаимодействия СО с железом гемоглобина, которое приводит к торможению оксигенации последнего, нарушению транспортной функции крови и развитию гемической гипоксии. Однако теперь уже никто не возьмется утверждать, что действие СО на гемоглобин является единственной биохимической реакцией, присущей этому соединению. Установлено, что наряду с образованием карбоксигемоглобина может происходить взаимодействие СО с другими железосодержащими протеидами (миоглобин, цитохромоксидаза), причем влияние СО на активность цитохрома аз в хемочувствительных клетках каротидного клубочка имеет патогенетическое значение. Кроме того, СО ингибирует активность цитохрома Р-450, являющегося гемопротеидом, и, таким образом, нарушает нормальное функционирование микросомальных энзимов. Имеются данные о нарушении под влиянием хронического введения малых концентраций СО порфиринового обмена¹.

Этот пример подтверждает высказанную еще в 1934 г. Н. С. Правдиным мысль: «Как бы действие вещества ни было избирательно, оно никогда не ограничивается непосредственно точкой приложения действия (прямым действием)». Забвение этой истины нередко приводит к тому, что за избирательным

¹ О биохимических механизмах действия СО см. подробно у Л. А. Тиунова и В. В. Кустова, 1980.

действием перестают замечать эффекты, связанные с влиянием химического соединения на другие системы.

Как справедливо указывают А. Ф. Блюгер и А. Я. Майоре (1982), несмотря на большое разнообразие патогенных агентов, вызывающих поражение печени, существует лишь несколько типов ответных реакций клеток. Авторы выделяют следующие патогенетические механизмы поражений печени: 1) перекисное окисление липидов; 2) повреждающее действие ионов кальция; 3) адсорбция белков на мембранах; 4) изменение фазового состояния липидов в мембранах; 5) осмотическое поражение в результате механического растяжения; 6) изменение pH среды.

Особое значение в химической патологии в последнее время придается роли перекисного окисления липидов. К числу ядов, вызывающих повышенное образование липоперекисей и снижение антиокислительной активности в печени, относят в первую очередь гепатотропные яды (этанол, аллиловый спирт, сульфат гидразина, четыреххлористый углерод, акрилонитрил, бромтрихлорметаноротовую кислоту, желтый фосфор и др.). Кроме того, подчеркивается патогенетическое значение гипоксии и ишемии органа. Усиление перекисного окисления липидов является универсальным фактором повышения проницаемости мембран, т. е. может быть непосредственным механизмом цитолиза. В то же время оказалось, что высокий уровень липоперекисей может иметь место не только при некротических поражениях гепатоцитов (аллиловый спирт), но и при введении гидразина, вызывающего жировую дистрофию без признаков цитолиза, и под влиянием α -нафтил-изотиоцианата, приводящего к внутриклеточному холестазу, сочетающемуся с цитолизом [Майоре А. Я. и др., 1979]. Все это дает основание отнести усиление перекисного окисления липидов к общим механизмам токсичности.

Другим примером, также связанным с поражением печени, могут служить исследования молекулярных механизмов токсической гибели гепатоцитов при воздействии самых различных химических веществ. При этом гибель клетки наступает вследствие нарушений кальциевого гомеостаза. Внутриклеточная концентрация кальция составляет 10^{-7} — 10^{-6} М, а во внеклеточной жидкости — 10^{-3} М. На примере интоксикаций четыреххлористым углеродом, галактозамином и динитрилнитрозамином показано, что повреждение проницаемости клеточных оболочек сопровождается усиленным проникновением кальция в гепатоциты. Ионы кальция биологически очень активны, способны вызывать глубокие изменения внутриклеточного метаболизма и приводить, в конечном итоге, к появлению некротических очагов и гибели клетки [Farber J., 1980]. Данные о нарушениях внутриклеточного кальциевого гомеостаза получены при интоксикациях четыреххлористым углеродом и бромтрихлорметаном. Нарушения проницаемости внутриклеточных мембран при этих видах интоксикации приводят к резкому перераспределению кальция в гепатоцитах

[Low
лиров
полаг
иметь
переки
оболо
молеку
Ивано
клетки
вание
электр
Ка
между
агенто
фичес
в зави
мы име
HCN в
логичес
значени
Это ка
в отно
ческих
действи
ное дей
холинэ
всех ви
отношен
Спе
ния изб
пает ра
ствующ
Однако
того, что
яды. Дл
сравнит
печени,
значител
ление де
в органи
Разн
у различ
ний. Пер
избежат
подхода
не како
выражен
мических

[Lowtey K. et al., 1981]. Эти данные позволили авторам сформулировать концепцию общего конечного пути гибели клеток. Предполагается, что нарушение целостности клеточных мембран может иметь различную природу. В одних случаях — это усиление перекисного окисления липидов, входящих в состав клеточной оболочки, в других — блокада сульфгидрильных групп белковых молекул, составляющих основу биомембран [Трахтенберг И. М., Иванова Л. А., 1984]. Следствием же, приводящим к гибели клетки, является нарушение кальциевого гомеостаза — проникновение в гепатоциты Ca^{2+} через поврежденную мембрану по электрохимическому градиенту [Schanne F. et al., 1979].

Как нам представляется, ошибки в выявлении соотношения между специфическим и неспецифическим действием токсических агентов могут возникать еще и потому, что само понятие «специфичность» (избирательность) может иметь различное толкование в зависимости от того, с каким видом избирательного действия мы имеем дело, — биохимическим или физиологическим. Эффект HCN в биохимическом плане строго избирателен, а в патофизиологическом — является общетоксическим ввиду универсального значения избирательно ингибируемого цианидами фермента. Это касается и лизосомотропных ядов. Их избирательность в отношении лизосом оборачивается широким спектром токсических эффектов. То же самое можно сказать и об избирательном действии медиаторных средств. Так, оказывая строго избирательное действие на холинэстеразу, фосфорорганические ингибиторы холинэстеразы (ФОИ) вызывают нарушение функции практически всех висцеральных систем (холинергический синдром), и в этом отношении их действие является универсальным.

Специфика действия ядов состоит еще и в скорости наступления избирательного действия. Оно в большинстве случаев наступает раньше, чем общее, ввиду лучшей биодоступности соответствующих мишеней для избирательно действующих веществ. Однако и в этом отношении есть слишком много исключений для того, чтобы считать его правилом. Взять, к примеру, гепатотропные яды. Для некоторых из них (токсины бледной поганки) характерно сравнительно медленное развитие специфического поражения печени, в то время как симптомы гастроэнтерита развиваются значительно раньше [Лужников Е. А., 1982]. Замедленное наступление действия характерно также для веществ, претерпевающих в организме «летальный синтез» (см. гл. 4).

Разноречивость приведенных взглядов связана с отсутствием у различных авторов единого подхода к оценке изучаемых явлений. Первое условие, которое необходимо строго соблюдать, чтобы избежать ошибок, — это использование дифференцированного подхода к анализу собственных и литературных данных с учетом не какого-либо одного, а различных факторов, влияющих на выраженность специфического и неспецифического действия химических веществ. Как мы видели, в зависимости от того, какая

конкретная группа токсических агентов рассматривается, соотношение специфического и неспецифического может быть различным, причем оно может изменяться в зависимости от дозы, фазы отравления, продолжительности воздействия (острое или хроническое). Имеет также значение исходный уровень резистентности организма, видовая и индивидуальная чувствительность и другие факторы [Толоконцев Н. А., 1976].

В целом же, как нам представляется, проблема общего и специфического в действии химических агентов ввиду своей многоплановости и сложности не может быть понята, если под нее не будет подведена солидная методологическая база. Исходным пунктом методологии в теоретической токсикологии, несомненно, является лаконичное, но очень емкое определение токсикологии как науки о взаимодействии организма и яда. Понятие «взаимодействие» в данном случае как бы интегрирует неоднократно подчеркивавшуюся Н. В. Лазаревым мысль, что влияние того или иного вещества на организм порождает ответную реакцию, характер и развитие которой определяются как свойствами самого вещества, так и функциями организма.

Но раз мы признаем, что действие вещества и ответная реакция неразделимы (можно даже сказать, ответная реакция организма и есть результат действия вещества), то мы должны признать и другое, а именно, что методологически неверно противопоставлять специфическое и неспецифическое действие и что истина в данном вопросе лежит в познании единства этих явлений, в комплексном их рассмотрении. При таком подходе, который, с философской точки зрения, на наш взгляд, является единственно правильным, вышеприведенные мнения о роли специфического и неспецифического в токсических эффектах не противоречат друг другу, а лишь отражают разные стороны одного явления — взаимодействия яда и организма. В хронической химической патологии, когда речь идет о повторных воздействиях минимальных количеств токсических агентов, исключительно большое значение имеют общие адаптивные и компенсаторные механизмы, стирающие грань между специфическим и неспецифическим. Что касается острых отравлений, то здесь, как нам кажется, необходимо выделять две категории явлений: первичную реакцию организма на «химическое вторжение» (воздействие на биологическую мишень) и вторичные эффекты, опосредованные вовлечением в патологический процесс других функциональных систем организма. Первичная реакция чаще всего определяется избирательностью в действии яда на ту или иную функциональную систему, в то время как вторичная носит интегральный характер (схема 1). Этот вывод находится в соответствии с высказыванием Н. С. Правдина (1934), который справедливо заметил, что «по связи первичной точки приложения с другими органами и системами действие вещества отражается и на этих последних (косвенное действие), которые, в свою очередь, могут

отразит
в физио

Отск

действи

в этой с

тяжелы

(SH), с

фермент

ксийны

многих

вый, уг

клеточн

никнове

токсично

Если

можно л

прибеган

тельное

менее с

И это в

всегда б

отравлен

действи

применяе

части до

в «Руко

Н. Ф. Из

ческой э

6 групп.

Ниже

данные, п

Даже

в том, что

в общей п

своеобраз

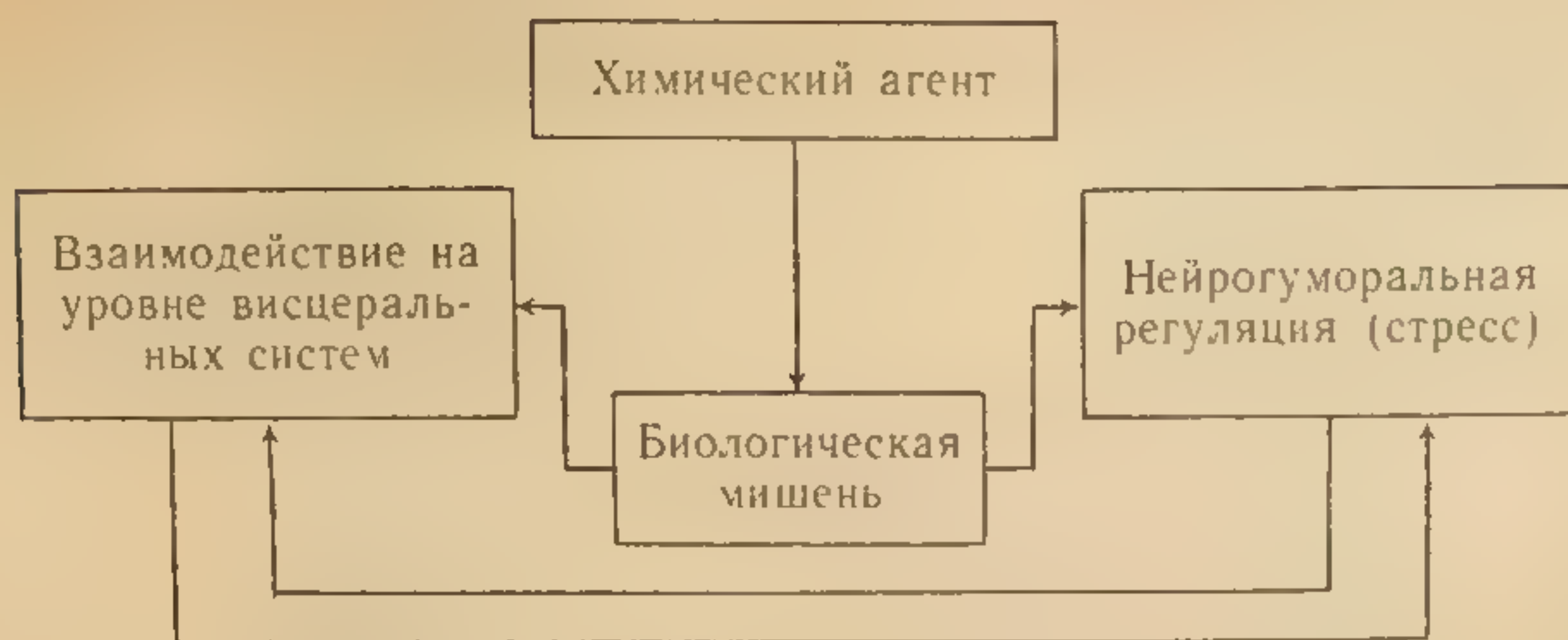


Схема 1. Взаимодействие химического агента с организмом.

отразить это действие и дальше на органах и системах, с ними в физиологической связи находящихся».

Отсюда следует ошибочность мнения, будто избирательное действие всегда однонаправленно (монотропно). Рассмотрим в этой связи обширный класс соединений, какими являются соли тяжелых металлов. Наряду с блокированием тиоловых групп (SH), обеспечивающих биологическую активность более 50 % ферментов, эти соединения блокируют также аминные, карбоксильные и другие группы. В результате потери протеинами многих реакционных и биологических свойств нарушается белковый, углеводный и жировой обмен; разрушаются структуры клеточных мембран, что приводит к выходу из клеток K^+ и проникновению в них Na^+ . Все это делает сферу «избирательной» токсичности солей тяжелых металлов и мышьяка политропной.

Если обратиться к литературе по клинической токсикологии, можно легко убедиться в том, что большинство авторов не часто прибегают к таким определениям, как специфическое и избирательное действие. Больше всего, и не без оснований, используется менее обязывающий термин — «преимущественное» действие. И это вполне оправдано, так как в клинической практике не всегда бывает возможно выделить патогенетические признаки отравления, обязанные своим происхождением избирательному действию. Неслучайно в клинической практике до сего времени применяется органный критерий классификации ядов, лишь отчасти дополненный патогенетическими характеристиками. Так, в «Руководстве по профессиональным заболеваниям» под ред. Н. Ф. Измерова (1983) все профессиональные заболевания химической этиологии по принципу органотропности разделены на 6 групп.

Ниже приводится таблица, в которой нами суммированы данные, приведенные в указанном руководстве (табл. 2).

Даже беглый обзор данных, приведенных в табл. 2, убеждает в том, что профессиональные заболевания протекают с известными в общей патологии синдромами, отличающимися лишь некоторым своеобразием развития и течения [Измеров Н. Ф., Монаенко-

Классификация заболеваний химической этиологии по принципу органотропности

Поражаемые органы и процессы	Этиологический фактор	Основные клинические синдромы	
		при остром отравлении	при хроническом отравлении
Органы дыхания	<p>Хлор и его соединения: хлорид водорода, соляная кислота, хлорпикрин, фосген, хлороксид фосфора, трихлорид фосфора</p> <p>Соединения серы: диоксид серы, сероводород, диметилсульфат, серная кислота</p> <p>Соединения азота, оксиды азота, азотная кислота, аммиак, гидразин</p> <p>Соединения фтора: фторид водорода, плавиковая кислота и ее соли, перфторизобутилен</p> <p>Соединения хрома, хромовый ангидрид, оксид хрома, бихроматы калия и натрия, хромовые квасцы. Карбонильные соединения металлов, карбонил никеля, пентакарбонил железа</p> <p>Растворимые соединения бериллия: фторид бериллия, фтороксид бериллия, соли бериллия</p>	<p>Острое поражение верхних дыхательных путей: острый токсический ларингофаринготрахеит. Острый токсический бронхит</p> <p>Острый токсический бронхиолит</p> <p>Острый токсический отек легких</p> <p>Острая токсическая пневмония</p>	<p>Хронический токсический бронхит</p> <p>Токсический пневмосклероз</p> <p>—</p> <p>—</p>
Система крови	<p>Поражение гемопоэза: депрессия кроветворения, миелопролиферативные процессы</p>	<p>Бензол и его хлорпроизводные, хлорорганические пестициды, гексахлорциклогексан, дихлордифенилтрихлорэтан, гексаметилендиамин и др.</p>	<p>Гипопластические состояния (цитопения)</p> <p>Лейкозы</p> <p>Гипопластические состояния</p>

Нарушение синтеза порфиринов и гема. Изменение пигмента крови
Метгемоглобинемия

Свинец, акрилаты и др.

Амино- и нитросоединения бензола

Гиперсидеринемическая анемия

Гипоксемический синдром

Нарушение синтеза порфиринов и гема. Изменение пигмента крови	Свинец, акрилаты и др.
Метгемоглобинемия	Амино- и нитросоединения бензола и др.
Карбоксигемоглобинемия	Оксид углерода
Гемолитическое действие	Мышьяка гидрид (мышьяковистый водород), фенилгидразин и др.
Гепатобилиарная система	Хлорированные углеводороды, бензол, анилин, тринитротолуол, стирол, хлорированные нафталены (галовакс), свинец, ртутьорганические соединения (гранозан), фосфор, хлорорганические и фосфорорганические пестициды, формальдегид
Гепатотоксические повреждения	Урсол, антибиотики, толуилендиизоцианат и другие вещества сенсибилизирующего действия
Иммунная система	Тяжелые металлы и их соединения (ртуть, свинец, кадмий, литий, висмут, золото и др.), соединения мышьяка, органические растворители (углерода тетрахлорид, дихлорэтан, этиленгликоль и др.), различные ядохимикаты (ртутьорганические, хлор- и фосфорорганические соединения), нафтол и др.
Выделительная система	Металлическая ртуть, марганец, соединения мышьяка, сероуглерод, тетраэтилсвинец, наркотические вещества, судорожные средства, нервно-паралитические яды и др.
Нервная система	

Гиперсидеринемическая анемия
Гипоксемический синдром

Острая гемолитическая анемия
Острый токсический гепатит

Хроническая гемолитическая анемия (вторичный гемолиз)
Токсические гепатопатии — хронический персистирующий гепатит, «неспецифический» (реактивный) гепатит

Токсико-аллергические повреждения

Токсические нефропатии

Токсическая кома, токсические психозы. Церебральные синдромы после перенесенных интоксикаций (псевдопаралитический, шизофреноподобный, корсаковский, эпилептиформный, гипоталамический и др.). Мозжечково-вестибулярный синдром (постинтоксикационный).

Вегетососудистая дистония, астеноневротический синдром, токсическая энцефалопатия, гипоталамический синдром, эпилептиформный синдром, синдромы корковых и психопатологических нарушений

Поражаемые органы и процессы	Этиологический фактор	Основные клинические синдромы	
		при остром отравлении	при хроническом отравлении
Кожа	<p>Облигатные раздражители: концентрированные неорганические кислоты и основания, некоторые соли тяжелых металлов, вещества кожно-нарывного действия</p> <p>Факультативные первичные раздражители: слабokonцентрированные растворы кислот, основания, органические кислоты, большинство органических растворителей и др.</p> <p>Смазочные масла, деготь, хлорированные нафталины и др.</p> <p>Нафтеновые углеводороды</p> <p>Бензантрен, пирен, фенантрен и др.</p> <p>Химические аллергены: 2,4-динитрохлорбензол, парафенилендиамин, соли хрома, никеля, кобальта, некоторые полимеры, соединения ртути, формалина, золота и его препаратов, антибиотики, медикаменты и др.</p>	<p>Синдром энцефаломиелополиневрита и полиневритов</p> <p>Химические ожоги и изъязвления кожи</p>	
		<p>Контактные дерматиты</p> <p>Поражения фолликулярного аппарата</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>Аллергические дерматиты, токсикодермии и экзема</p>	<p>Токсическая меланодермия</p> <p>Ограниченные гиперкератозы и эпителиома</p>

ва А
цией
посв
Гоме
Токс
чени
Резу
нару
вами
стазе
а сам
обосн
полох
логич
гомос
В лу
упом
в ру
под ре
возде
форм
та, в
видим
подде
по пр
есть с
раздра
угрожа
среды,
собств
важущи
Из
деств
в том
Нетруд
привле
называ
оговоро
в реали
соврем
только
органи
органи
что сам
ставляе
и путей

ва А. М., 1983]. Это высказывание согласуется с нашей концепцией об общих механизмах токсичности, обоснованию которой и посвящена настоящая книга.

Гомеостаз и химическая патология

Токсикология охватывает комплекс вопросов, связанных с изучением взаимодействия химических веществ с живыми системами. Результатом этого взаимодействия, в конечном итоге, является нарушение равновесия организма с внешней средой, иными словами, нарушение гомеостаза. Отсюда следует, что учение о гомеостазе можно использовать в изучении механизмов токсичности, а само понятие «токсичность» приобретает новый, физиологически обоснованный смысл (токсический дисгомеостазис). Некоторые положения этой теории, несомненно, использовались в токсикологии. Однако нам неизвестны работы, в которых концепция гомеостаза была бы положена в основу изучаемого явления. В лучшем случае, в соответствующей литературе можно найти упоминание о гомеостазе и гомеостатических механизмах. Так, в руководстве «Основы общей промышленной токсикологии» под ред. Н. А. Толоконцева и В. А. Филова сказано, что длительное воздействие малых количеств токсических веществ влечет за собой формирование нового качества в проявлении токсического эффекта, выражающегося через неспецифические признаки, что, по-видимому, связано с напряжением общих защитных механизмов, поддерживающих постоянство внутренней среды. В «Руководстве по профессиональным болезням» под ред. А. А. Летавета (1973) есть близкое по смыслу высказывание: «Под влиянием любых раздражителей (облучение, электрический ток, интоксикация), угрожающих нарушить саморегуляцию и постоянство внутренней среды, закономерно возникают неспецифические реакции, способствующие мобилизации защитных механизмов и обеспечивающие повышенную резистентность организма».

Из этих высказываний видно, что понятие «гомеостаз» отождествляется с «постоянством внутренней среды», т. е. применяется в том классическом понимании, каким его дал Клод Бернар. Нетрудно также заметить, что в том и в другом случае гомеостаз привлекается исключительно для объяснения механизмов так называемого неспецифического действия ядов без каких-либо оговорок, почему гомеостатические механизмы не участвуют в реализации специфических проявлений интоксикации. Согласно современным представлениям, понятие «гомеостаз» включает не только динамическое относительное постоянство внутренней среды организма, но и устойчивость основных физиологических функций организма человека и животных. Некоторые патологи полагают, что сама болезнь по своей биологической сущности также представляет собой проблему гомеостаза, нарушения его механизмов и путей его восстановления [Горизонтов П. Д., 1981].

Гомеостатические механизмы чрезвычайно многообразны и представлены на самых различных уровнях регуляции от молекулярного до популяционного:

Уровни регуляции гомеостаза	Базисные структурные элементы системы и ее основные функции
Молекулярный	Биохимические системы клеток. Молекулярные механизмы саморегуляции, биосинтетические процессы. Система органелл, участвующая в обще клеточных функциях, обеспечивающих дыхание и накопление энергии (митохондрии), в синтезе белков (рибосомы, гранулярная эндоплазматическая сеть), в накоплении и транспорте липидов и гликогена (гладкая эндоплазматическая сеть), в образовании продуктов синтеза и их секреции (пластинчатый комплекс), во внутриклеточном пищеварении и защитной функции (лизосомы) и др.
Субклеточный	
Клеточный	Элементарная живая система, поддерживающая и восстанавливающая свою целостность благодаря высоким адаптивным возможностям, реализуемым содружественной деятельностью органелл
Тканевой и органной	Система клеток, обеспечивающая функциональную и морфологическую устойчивость дифференцированных тканей и специализированных органов и систем
Организменный	Целостная биологическая система, способная к длительному независимому существованию за счет высоких адаптивных возможностей во взаимодействии со средой обитания, осуществляемому нервным и гуморальным путем
Популяционный	Элемент биоценоза. Система организмов, поддерживающая сохранение вида

Нам казалось очень заманчивым использовать учение о гомеостазе в качестве общей концепции химической патологии, которая, как мы надеемся, позволит с единых позиций рассматривать специфическое и неспецифическое, избирательное и общее в механизмах действия токсических веществ и явится основой интеграции различных направлений токсикологии. В этой связи мы склонны всякий ответ, направленный на восстановление нарушенного равновесия, считать гомеостатической реакцией, а химические вещества, приводящие к нарушению этой реакции, отнести к дисгомеостатическим факторам. Что касается фармакологических средств, то при таком подходе они выступают в качестве корректоров гомеостатических процессов [Голиков С. Н., 1980].

Химические вещества, как возмущающие факторы внешней среды, имеют ряд особенностей, главная из которых состоит в том, что, попадая в организм, они нарушают «химическую чистоту» внутренней среды и уже на этой стадии приходят в соприкосновение с «первым эшелон» защиты — гомеостатическими механизмами детоксикации. Преодоление этого противодействия становится невозможным, когда количество ксенобиотика и скорость его поступления превышают детоксикационные возможности организма. Поскольку детоксикация осуществляется в биомем-

бранах
целостн
ксеноби
ческого
стоятел
ский А.
ционир
биологи
ные пр
к функ
Эти нар
В случа
в патол
ческие
ровании
мыми (и
та може
ния гом
зультат
круги. Р
цесса, к
устойчи
системы

Здес
патолог
стрессе,
бенности
особенно
ми для д
проявля
характер
на то, ч
он не п
диффере
посредст
ных с в
Попр
на прим
цидом (и
лидирую
остром
быстро,
удалось
торможе
гиперхол
эффект);
низм);
нарушен

бранах, непременным условием ее эффективности является их целостность. Именно нарушение последней, приводящее к прорыву ксенобиотика во внутриклеточную среду, лежит в основе токсического действия ряда химических агентов, выделенных в самостоятельную группу мембранотоксических веществ [Покровский А. А., 1976]. Вмешиваясь в молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторов, ферментов, биологических мембран), химические агенты изменяют нормальные процессы клеточного и тканевого гомеостаза, что приводит к функциональным нарушениям на соответствующих уровнях. Эти нарушения можно считать первичными сдвигами гомеостаза. В случае достижения критического сдвига первичных нарушений в патологический процесс вовлекаются сопряженные биологические системы, при этом нарушения равновесия в функционировании систем становятся более распространенными и значимыми (вторичные нарушения гомеостаза). Опосредование эффекта может быть прямым и косвенным. В последнем случае нарушения гомеостаза связаны с разворачиванием цепи событий, в результате которых могут образовываться так называемые порочные круги. Решающим фактором стабилизации патологического процесса, как считает Г. Н. Крыжановский, является формирование устойчивого патологического состояния или «патологической системы».

Здесь уместно остановиться на роли стресса в химической патологии. В этом случае правомерно говорить о токсическом стрессе, поскольку при отравлениях он имеет определенные особенности. Главная из них состоит в том, что стресс-реакция, особенно в начале интоксикации, зачастую маскируется типичными для данного яда симптомами отравления и лишь в дальнейшем проявляются общие биохимические и функциональные сдвиги, характерные для соответствующей стадии стресса. Несмотря на то, что стресс имеет универсальное значение, в токсикологии он не подвергался специальному изучению. Мы имеем в виду дифференцирование системных эффектов, приписываемых непосредственному влиянию яда, и опосредованных ответов, связанных с вызываемыми стрессом сдвигами (схема 2).

Попробуем рассмотреть развитие патологического процесса на примере острого отравления антихолинэстеразным инсектицидом (схема 3). Здесь важно выделить пусковой механизм и лидирующие механизмы (гипоксия). Несмотря на то, что при остром отравлении патологический процесс развивается очень быстро, нам на основе обобщения экспериментального материала удалось установить определенную последовательность событий: торможение активности АХЭ (пусковой биохимический механизм); гиперхолинергический сдвиг (избирательный физиологический эффект); токсический стресс (неспецифический защитный механизм); гипоксия (лидирующий патогенетический механизм); нарушения клеточного метаболизма (дистрофические изменения).

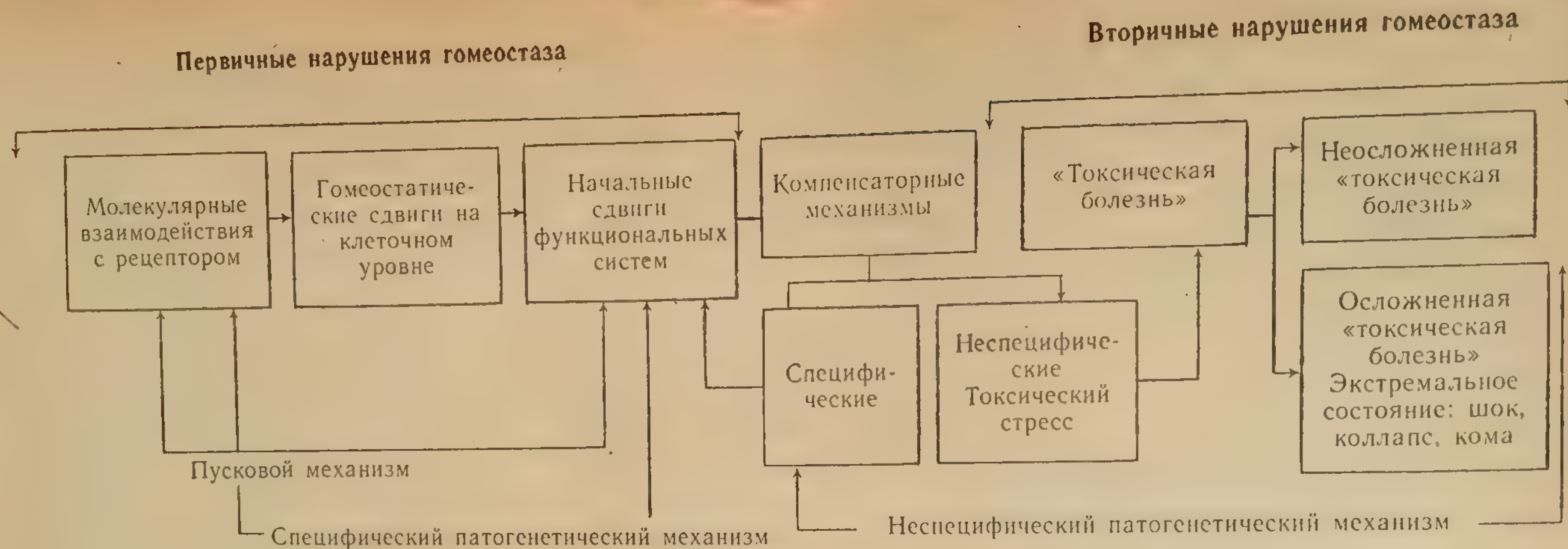


Схема 2. Патогенез острой «токсической болезни».

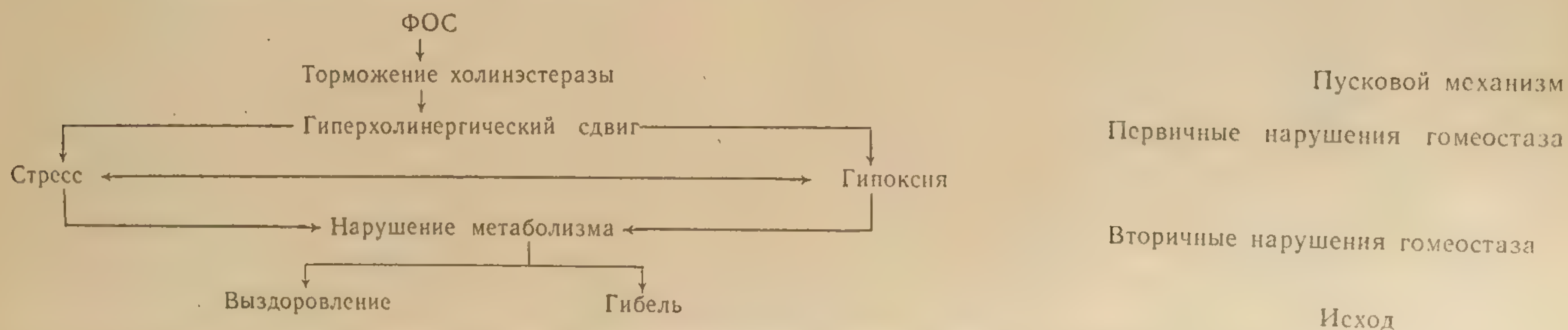


Схема 3. Последовательность развития патологического процесса на примере острого отравления антихолинэстеразным инсектицидом (ФОС).

Неруд...
два пе...
похсия...
шим м...
ствующ...
При...
ненным...
оценки...
(дыхат...
Однако...
принци...
отклон...
и сила...
нально...
[Анохи...
изучени...
приним...
ческие...
иногда...
норецен...
на введ...
период...
(гипоте...
гиперте...
превосх...
обращен...
без обр...
интоксик...
получае...
возмущ...
(за счет...
на комп...
перифер...
давления...
центры...
провожд...
Этот...
иерархи...
саморегу...
стоянств...
достаточ...
адаптивн...
организм...
функций...
внешней...
В кач...
мы попыт...
ным усло...

Нетрудно заметить, что из пяти перечисленных механизмов только два первых являются специфическими. Токсический стресс, гипоксия и дистрофические изменения должны быть отнесены к общим механизмам токсичности и будут рассмотрены в соответствующих разделах монографии.

При анализе токсичности любого яда наиболее распространенным является системный подход, исходящий из принципа оценки преобладающего действия яда на ту или иную систему (дыхательную, сердечно-сосудистую, пищеварительную и др.). Однако при этом далеко не всегда учитывается один из важнейших принципов функциональной системы, согласно которому сила, отклоняющая параметры данной функции от нормального уровня, и сила сопротивления этому отклонению нарастают непропорционально, причем сила сопротивления превышает силу отклонения [Анохин П. К., 1971]. Это положение не нашло систематического изучения в токсикологии, более того, иногда эффект сопротивления принимается за истинный эффект самого яда. Так, адренергические сдвиги при интоксикации холинергическими веществами иногда рассматриваются в качестве влияния последних на адренорецепторы. Нами было показано, что реакция кровообращения на введение антихолинэстеразного препарата только в начальный период является типичной для холинергического воздействия (гипотензия, брадикардия). Вскоре, однако, этот эффект сменялся гипертензией и тахикардией, выраженность которых значительно превосходила уровни, необходимые для нормализации кровообращения. Объяснение этого факта было бы затруднительным без обращения к теории функциональной системы. В процессе интоксикации вазомоторный центр на гипоталамическом уровне получает два типа сигналов: быстродействующий сигнал «по возмущению» и медленно действующий сигнал «по отклонению» (за счет гипотензии и брадикардии). Оба сигнала направлены на компенсирование негативных холинергических нарушений на периферии и на некоторое время стабилизируют артериальное давление. Управляющий положительный сигнал в вазомоторные центры приводит к активации периферических систем, что сопровождается гипертензией и тахикардией.

Этот пример хорошо укладывается в классическую схему иерархии регулирования гомеостаза, включающую три уровня саморегулирующейся системы. Низший уровень определяет постоянство основных физиологических параметров и обладает достаточной автономностью. Средний уровень осуществляет адаптивные реакции в связи с изменениями внутренней среды организма. Высший уровень обеспечивает изменение вегетативных функций и поведения организма в соответствии с условиями внешней среды.

В качестве модели нарушения гомеостаза на клеточном уровне мы попытались использовать нервно-мышечный синапс. Непременным условием создания этой модели является изучение процес-

сов, происходящих не только на постсинаптической мембране, но и в пресинаптическом окончании. При таком подходе удалось установить, что в механизме нервно-мышечного блока принимают активное участие пресинаптические влияния. При этом оказалось, что полный блок развивается только в случае внезапного и полного торможения активности синаптической холинэстеразы. При медленном падении активности фермента гомеостаз устанавливается на более низком уровне содержания медиатора (не сопровождающемся деполяризацией), при котором передача осуществляется в «щадящем» режиме (схема 4). Это оказывается

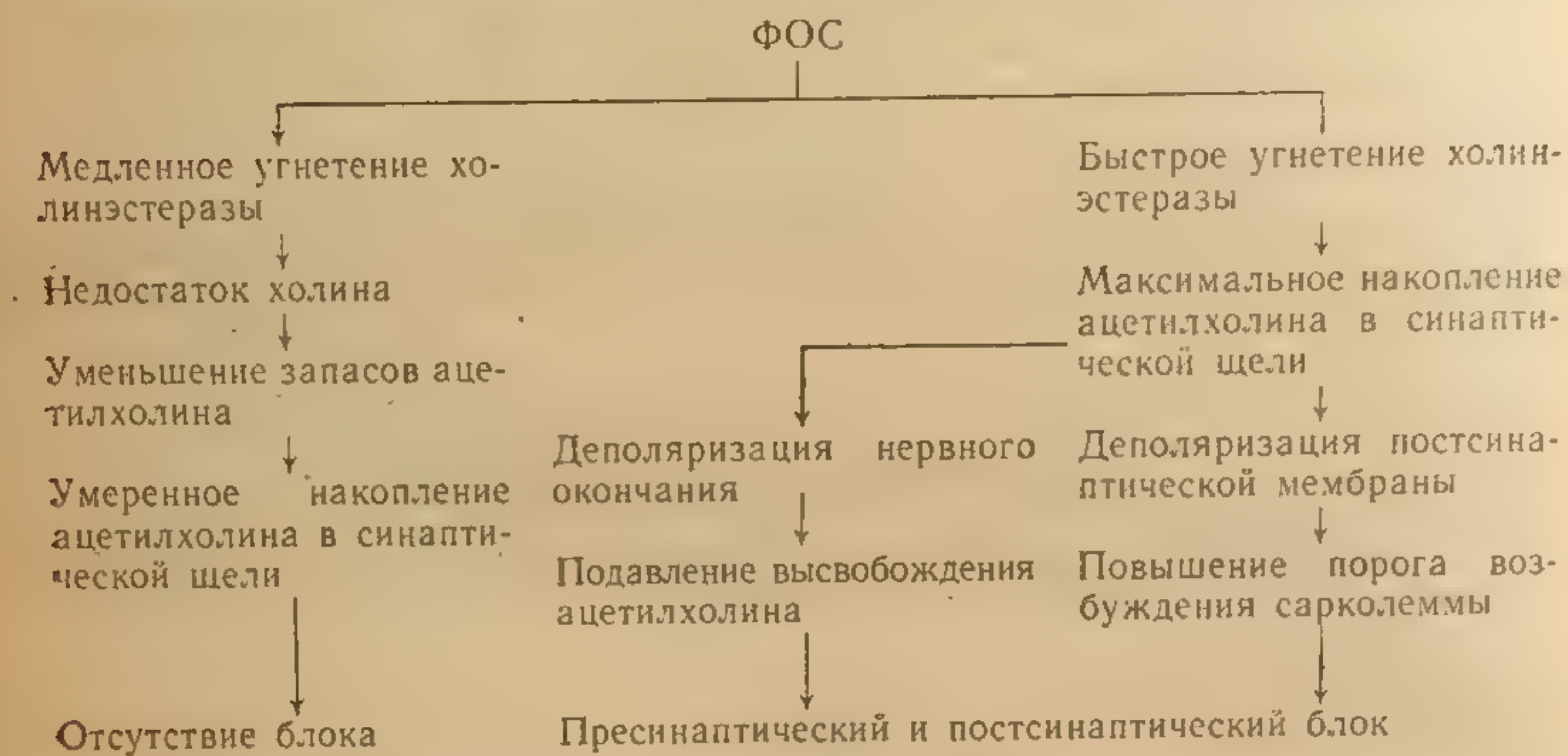


Схема 4. Варианты нарушения проводимости в нервно-мышечном синапсе.

возможным благодаря существованию отрицательной обратной связи в регуляции уровня медиатора при прекращении его ферментативного гидролиза [Голиков С. Н., Саноцкий В. И., 1976].

Таким образом, важной особенностью нарушений гомеостаза при воздействии химических веществ является непосредственное повреждающее влияние на различные механизмы регулирования гомеостаза, начиная от низших уровней до гипоталамических и кортикальных. В этом случае нарушение процессов регуляции становится ведущим патогенетическим механизмом химической патологии (схема 5).

Характер токсического нарушения гомеостаза в значительной мере определяется тем, какие гомеостатические механизмы оказались вовлеченными в патологический процесс в результате прямого или опосредованного действия. Это значит, что действие яда может быть охарактеризовано не только по принципу органотропности, системности, но и в плане превалирующих нарушений гомеостаза, причем в ряде случаев степень нарушения последнего может иметь прогностическое значение. Например, нарушения сердечной деятельности при ряде острых интоксикаций коррелируют с изменениями газового и калиевого гомеостаза. В качестве

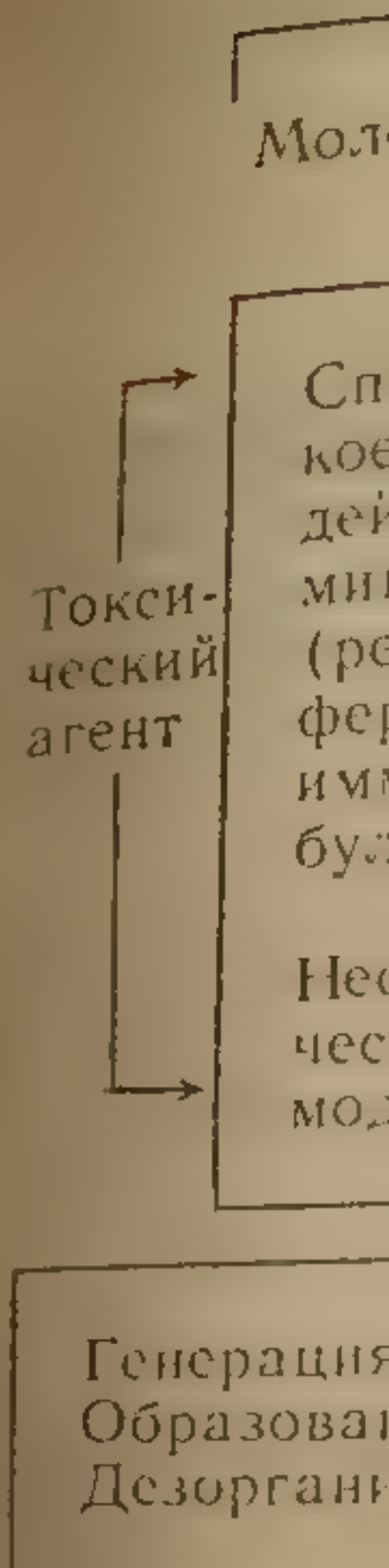


Схема 5.

примера в
рушения п
мальных в
поврежден
ции электр
сдвигов (с
межтканев
зионного д
Выраж
висимости
Степень
ского во
Подпорогова
Пороговая до
Минимально
доза
Минимально
доза
Смертельная
Наибол
воздействи
условия).
значительн

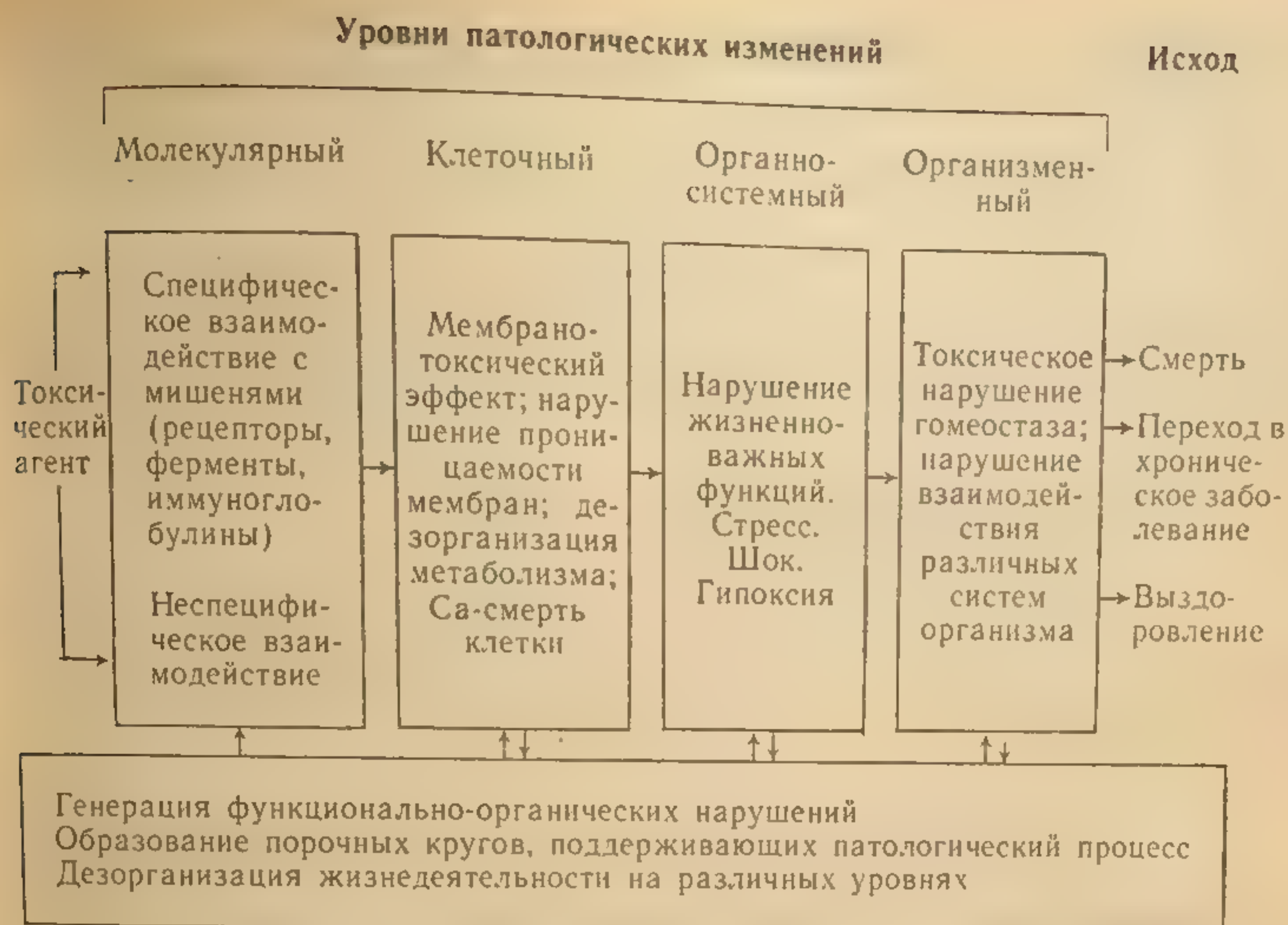


Схема 5. Развитие патологического процесса при острой интоксикации.

примера вторичных нарушений гомеостаза можно привести нарушения постоянства внутренней среды при токсических экстремальных воздействиях, не связанных с первичным токсическим повреждением почек. В этих случаях нарушение почечной экскреции электролитов наступает вследствие общих гемодинамических сдвигов (уменьшение объема циркулирующей крови и объема межтканевой жидкости) и соответственно — изменения перфузионного давления в почечной артерии.

Выраженность нарушений гомеостаза находится в прямой зависимости от степени токсического воздействия:

Степень токсического воздействия	Состояние гомеостаза
Подпороговая доза	Полностью компенсированный гомеостаз без существенных функциональных отклонений
Пороговая доза	Субкомпенсированный гомеостаз
Минимально токсическая доза	Существенные отклонения отдельных сторон гомеостаза
Минимально смертельная доза	У части животных общие экстремальные сдвиги
Смертельная доза	У всех животных общие экстремальные сдвиги, несовместимые с жизнью

Наиболее серьезные сдвиги гомеостаза наступают при остром воздействии летальных и сублетальных доз яда (экстремальные условия). Меньшие дозы, соответственно, вызывают не столь значительные отклонения, вплоть до полностью компенсируемых

изменений. Иными словами, чем сильнее и внезапней удар по гомеостазу, тем меньше возможностей для противостояния ему гомеостатических систем организма. При постепенном развитии явлений интоксикации, когда интенсивность токсического воздействия не превышает критического уровня, гомеостатические системы успевают включиться в процесс детоксикации, что обеспечивает восстановление нарушенного баланса до уровня, совместимого с жизнью. Своевременное лечение, обрывая острый период, дает возможность выиграть время для включения адаптивных механизмов.

Одним из важных аспектов рассматриваемого вопроса является установление границ между физиологической адаптацией и компенсацией патологического процесса, вызванного химическими агентами различной природы. В настоящее время можно считать обоснованной концепцию о качественном различии физиологической адаптации и компенсированной патологии, что имеет важное значение для профилактической токсикологии (см. гл. 6).

Выявление дезадаптирующих сдвигов возможно на различных уровнях интеграции гомеостаза. На молекулярном уровне особенно информативны биохимические критерии. Однако сам факт связывания яда рецептором или ферментом еще не означает биологически существенного реагирования с ним. Так, даже прочное связывание мембраной эритроцитов ионов свинца до определенного критического уровня не ведет к увеличению выхода из них калия. Это же касается ингибирования холинэстеразы, которая обладает значительным резервом прочности. Таким образом, перестройка молекул в определенных границах интенсивности воздействия может происходить без функциональных изменений биосубстрата. Возникновение биологически значимого эффекта зависит от «значимости» субстрата в жизнедеятельности клетки; существования резервного метаболического пути, скорости регенерации и, наконец, дозы яда. Если снижение активности фермента сопровождается увеличением концентрации субстрата, то эти изменения следует рассматривать как нарушения гомеостаза. Возможное изменение активности ферментов может явиться результатом увеличения их компенсаторного синтеза (ферментная адаптация). В этом случае имеет место более или менее выраженное напряжение системы, что, по-видимому, также является признаком вредного действия. Метаболическая адаптация является главным механизмом детоксикации. Для неметаболизируемых в организме ядов (хлорид метилена) признаком повреждения системы адаптации является уменьшение константы его выведения из организма при повышении концентрации яда. Для метаболизируемых соединений (этиленимин) критерию нарушения детоксикационных механизмов гомеостаза может отвечать действие вещества в тех концентрациях, при которых интенсивность метаболизма начинает уменьшаться [Саноцкий И. В., 1980].

Все
нечном
Так, пр
ствие у
риях во
которые
в дыхат
тации я
в ответ н
цепей б
или за с
механизм

Адекват
низма я
позволя
влечение
в литера
совых» р
железы,
которые
реакций
ставлени
[Денисен

Сдвиги
ниях хор
в химичес
торые, ес
ции к сдв
ции, кото
относятся
а также в
тели мал

ЦНС
уровнем
методы
професси
рефлекс
что все е
многочисл
детельству
на хронич
когда в п
происходи
к измени
время в не
ционные м
способли
ние гомео

Все многообразие клеточных механизмов адаптации, в конечном итоге, направлено на динамическую аутостабилизацию. Так, при возрастании функциональной активности клеток вследствие умеренно интенсивного токсического влияния в митохондриях возникает дефицит АТФ и накопление АДФ и фосфата, которые, в свою очередь, ускоряют процесс биосинтеза АТФ в дыхательной цепи. Важным биохимическим механизмом адаптации является повышение устойчивости белков цитоплазмы в ответ на химическое воздействие за счет изменения конформации цепей белка, образования ферментно-субстратного комплекса или за счет синтеза нового белка. Более подробно биохимические механизмы нарушений гомеостаза будут рассмотрены в гл. 4.

Адекватным методом оценки адаптивных возможностей организма является применение физиологических нагрузок, которые позволяют выявить уровни воздействия ядов, связанные с вовлечением в процесс различных функциональных систем. Так, в литературе есть указания на возможность выявления «дострессовых» реакций гипоталамо-гипофизарной системы и щитовидной железы, причем не только адренергической направленности, которые свидетельствуют о включении ответов на стресс, но и реакций холинергического типа, играющих, по современным представлениям, роль пусковой системы в ряде регуляторных процессов [Денисенко П. П., 1980].

Сдвиги нейрогуморальной регуляции при различных состояниях хорошо изучены в общей патологии и мало разработаны в химической ее части. Вместе с тем есть основания отнести некоторые, если не многие, состояния после перенесенной интоксикации к сдвигам, напоминающим так называемые болезни регуляции, которые одно время называли болезнями гомеостаза. Сюда относятся такие распространенные состояния, как вегетодистонии, а также все типы неадекватных реакций на стрессовые раздражители малой интенсивности.

ЦНС и особенно кора головного мозга являются высшим уровнем регулирования гомеостаза, поэтому физиологические методы Павлова имеют большое значение для решения задач профессиональной патологии. Несмотря на то, что метод условных рефлексов широко применяется в токсикологии, нельзя сказать, что все его возможности полностью использованы. Нам известны многочисленные примеры из поведенческой токсикологии, свидетельствующие об исключительном многообразии реакции ЦНС на хронические химические воздействия малой интенсивности, когда в процессе своеобразной химической тренировки быстро происходит адаптация высшей нервной деятельности (ВНД) к изменившимся условиям внешней среды. Неслучайно в последнее время в некоторых работах специально рассматриваются адаптационные механизмы ЦНС. Исключительная лабильность и приспособляемость механизмов ВНД, направленная на поддержание гомеостаза, объясняет большие адаптивные возможности

организма в условиях изменения внешней среды. Вместе с тем применение более тонких физиологических тестов позволяет выявить скрытые отклонения в деятельности ряда важных механизмов ВНД, таких как пусковой, подготовительный, регулирующий, которые свидетельствуют о нарушении гомеостаза в самой ЦНС. При химических воздействиях — это чаще всего нарушения медиаторного баланса, что в последнее время отчетливо продемонстрировано на примере хронического алкоголизма (дофамин- и серотонинергические сдвиги).

Большое значение для оценки полноты восстановления гомеостаза имеют характер и выраженность структурных изменений в тканях. Это касается в первую очередь ядов, вызывающих выраженные деструктивные изменения, что хорошо показано на примере гепатотропных веществ. Весьма убедительные данные по этому вопросу представлены Д. С. Саркисовым (1981), который, используя электронную ауторадиографию, установил, что на каждое очередное введение тетрахлорида углерода организм отвечает стереотипной реакцией, выражающейся, в частности, в резком подъеме синтетической активности печеночных клеток. При этом было показано, что увеличение такой активности гепатоцитов как бы повторяет частоту действия данного яда, в результате чего формируется биологический ритм, соответствующий ритму патогенного воздействия и уравнивающий его отрицательное влияние на организм.

Однако не следует ограничивать морфологические критерии адаптации изучением процессов, сопровождающихся выраженными морфологическими изменениями. Нужно помнить, в частности, о расстройствах трофики, которые могут иметь место при различной химической патологии. Согласно данным литературы, под влиянием ulcerогенных веществ (гистамин, бутадиион, атофан и др.) значительно снижается скорость включения радиоактивного метионина в белки клеток слизистой оболочки желудка, что рассматривается как один из ранних признаков нарушения пластических процессов, поддерживающих стойкость и постоянство структур клетки, и является ранним признаком повреждения ткани [Заводская И. С., Морева Е. В., 1981]. Д. С. Саркисов различает два универсальных механизма материального обеспечения адаптивных колебаний функциональной активности органов: варьирование числа активно работающих структур из имеющихся в норме и приспособительная интенсификация функции — увеличение числа структур-органелл в клетках и самих клеток. Эта концепция в приложении к токсикологии дает возможность расширить морфологические критерии токсических повреждений органов и степени их регенерационных возможностей в восстановительном периоде.

В исследованиях В. В. Соколова и соавт. (1981) установлено усиление функциональной активности клеток крови в ответ на воздействие токсических факторов, что, по мнению авторов, от-

ражае
чужер
ществ
В
ресурс
нальн
ваться
органи
ществ
воздей
соотве
ние кл
лансир
клеточ
в цирк
можно
на клет
эритро
и выра
липидн
ными Б
клеток
фермен
воздейс
абerrан
допусти
рода, бе
ко, под
исключе
вредног
нивелир
и не со
крови.
В ка
сдвигов
(1981),
хлорида
допусти
ния в пе
фии гепа
обратим
в ускоре
жировой
Важн
но функ
нагрузки
водят да
центрац

ражает их участие в обезвреживании ксенобиотиков, переработке чужеродной информации, выработке биологически активных веществ.

В то же время этими авторами установлено наличие резервных ресурсов клеток крови, выражающееся в том, что морфофункциональные сдвиги, характеризующие их активность, могут поддерживаться на одном и том же уровне в течение длительного контакта организма с субтоксическими концентрациями химических веществ за счет включения адаптивных механизмов. Однако при воздействии более высоких концентраций, а также при кумуляции соответствующих веществ в организме может произойти истощение клеточных гомеостатических механизмов (нарушение сбалансированности процессов клеточного метаболизма и ослабление клеточной регенерации с уменьшением числа поступающих в циркуляцию клеточных элементов). Все это не исключает возможности прямого повреждающего действия некоторых веществ на клетки крови (структурно-функциональные изменения мембран эритроцитов были, например, обнаружены при действии толуола и выражались в разрыхлении мембран и ослаблении связи между липидными и белковыми компонентами). В соответствии с данными В. В. Соколова и соавт. (1983) признаками повреждения клеток крови являются угнетение активности внутриклеточных ферментов, повреждение ядерного аппарата (могут быть вызваны воздействием свинца в минимальных дозах), а также появление аберрантных и анэуплоидных клеток, число которых превышает допустимые величины (наблюдается при воздействии сероуглерода, бензола, бериллия в низких концентрациях). Авторы, однако, подчеркивают, что не все указанные изменения клеток, за исключением цитогенетических, всегда являются показателем вредного действия ксенобиотика на организм, так как они могут нивелироваться за счет включения гомеостатических механизмов и не сопровождаются функциональными изменениями системы крови.

В качестве примера обратимости начальных морфологических сдвигов можно привести работу S. Korchow, G. Kiltchewskupa (1981), авторы которой подвергали крыс воздействию фосфора хлорида и диэтилбензола в концентрациях на уровне предельно допустимой концентрации (ПДК). Патоморфологические изменения в печени в виде полнокровия, зернистой и вакуольной дистрофии гепатоцитов и других проявлений интоксикации были легко обратимы при применении кислородной терапии, что проявлялось в ускорении процесса регенерации и в уменьшении признаков жировой дистрофии.

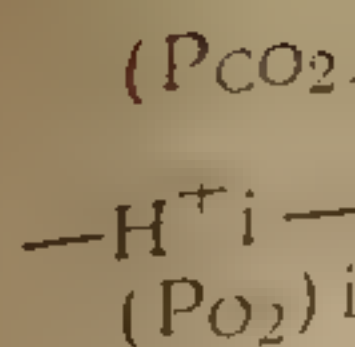
Важно также отметить, что морфологические изменения подобно функциональным возрастают с увеличением физиологической нагрузки на орган. Н. Н. Долматова и С. Л. Зарубин (1982) приводят данные о влиянии паров фенола, CS_2 и H_2S в низких концентрациях на состояние клеток печени голубей, свидетельствующее

щие о том, что механизмы, поддерживающие трансмембранную разность потенциалов гепатоцитов, активируются при увеличении нагрузки. Судя по данным литературы, морфологические изменения при различных интоксикациях в большинстве случаев носят обратимый характер. Во всяком случае, через некоторое время после прекращения действия яда эти изменения не только не прогрессируют, но чаще всего идут на убыль.

В качестве примера можно привести данные J. Jasget и соавт. (1983). Введение в желудок крысам афлатоксина в дозе 0,05—0,5 мг в день через неделю приводит к развитию геморрагических очагов в печени, накоплению липидов в гепатоцитах, гипертрофии клеточных ядер. Если сроки введения яда увеличивались до 40 дней, интенсивность изменений возрастала: возникали очаги некрозов, истощались депо гликогена, наблюдались и другие изменения, как, например, гипертрофия и вакуолизация пластинчатого комплекса. Несмотря на выраженность и постоянство указанных изменений, уже через 2 нед после прекращения введения яда авторы наблюдали восстановление исходной морфологической структуры печени, что свидетельствует о больших адаптивных (репарационных) резервах печени в условиях хронической интоксикации. Однако это не касалось канцерогенеза, так как при интертестикулярном введении животным афлатоксина в тех же дозах у 80 % крыс появлялись злокачественные новообразования в печени.

В последнее время предпринимаются попытки создания системной физиологии гомеостаза, позволяющей разрабатывать графические (математические) модели механизмов регуляции, пригодные для обобщенного представления структуры механизмов гомеостаза и формирования соответствующих алгоритмов. Обосновывается метод количественного анализа состояния функциональных систем, поддерживающих условия внутренней среды, основанный на системном их моделировании, выделении и синхронной регистрации значений важнейших показателей, расчете показателей эффективности и уравновешенности системы [Меделяновский А. Н., 1982].

Попытки моделирования гомеостаза предпринимаются начиная с 50-х годов нашего столетия. Они основаны на кибернетическом принципе [Ashby W., 1959, 1964; Grodzins F., 1966; Drichel H., 1960]. В качестве примера можно сослаться на блок-схему дыхательного хеостата Ф. Гродзинса (схема 6), моделирующую постоянство химического состава внутренней среды организма. На схеме в качестве входного сигнала принята альвеолярная вентиляция V_A . Буквой i обозначены исходные величины нормы. «Возмущениями», поступающими на вход, являются повышенное содержание углекислого газа, недостаток кислорода или сдвиги pH крови. Несмотря на упрощенный характер схемы, она сыграла положительную роль в разработке кибернетического анализа гомеостаза.



С х е м а

Дал
теории
гомеост
и сотр.

С х е м а
низмы об
мального
артериаль
ловиях ак
ния орган
а — общая
низмов во
тимального
ва артери
детерминис
непосредств
ально-энерг
модействий
циональной
чения газо
ганизме
ский А. Н.,
териальное
МОД — ми
ханий,
объем серд
вдоха, ПС
ское сопротив
сердца, УО
ем, ЧД —
ЧСС — част
сокращений.

На с
телей, уч
функцион
ней сред

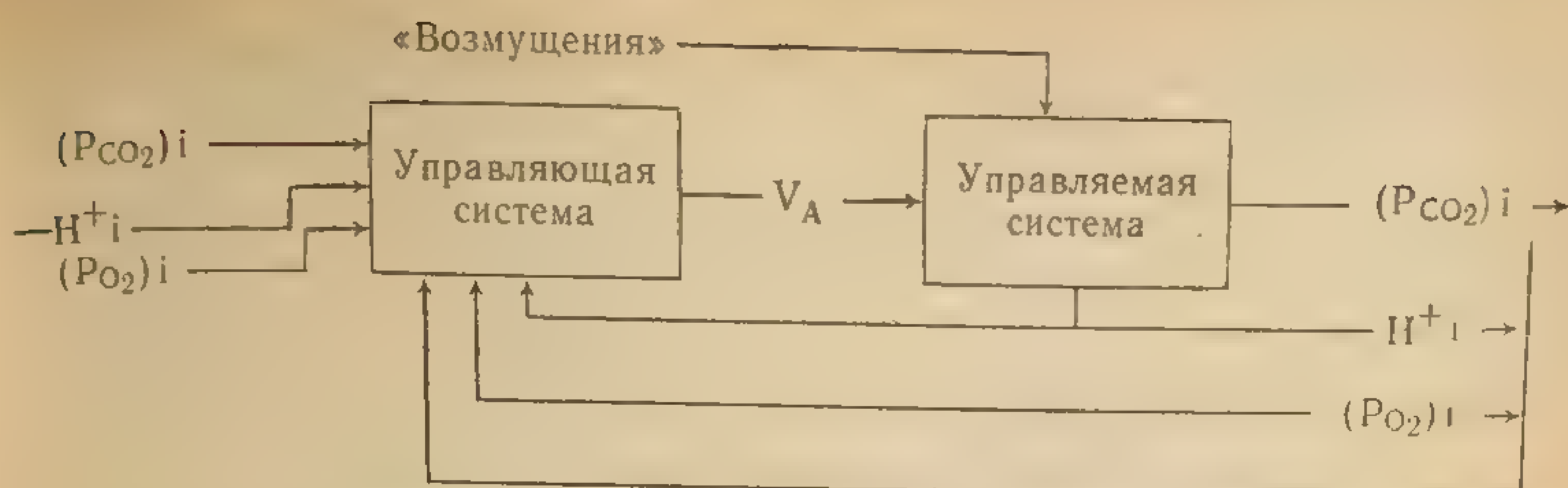


Схема 6. Блок-схема дыхательного хеостата [Гродсинс Ф., 1966].

Дальнейшим шагом в этом направлении явилось приложение теории функциональных систем П. К. Анохина к моделированию гомеостаза, нашедшее выражение в работах К. С. Судакова (1976) и сотр. по системно-количественному анализу.

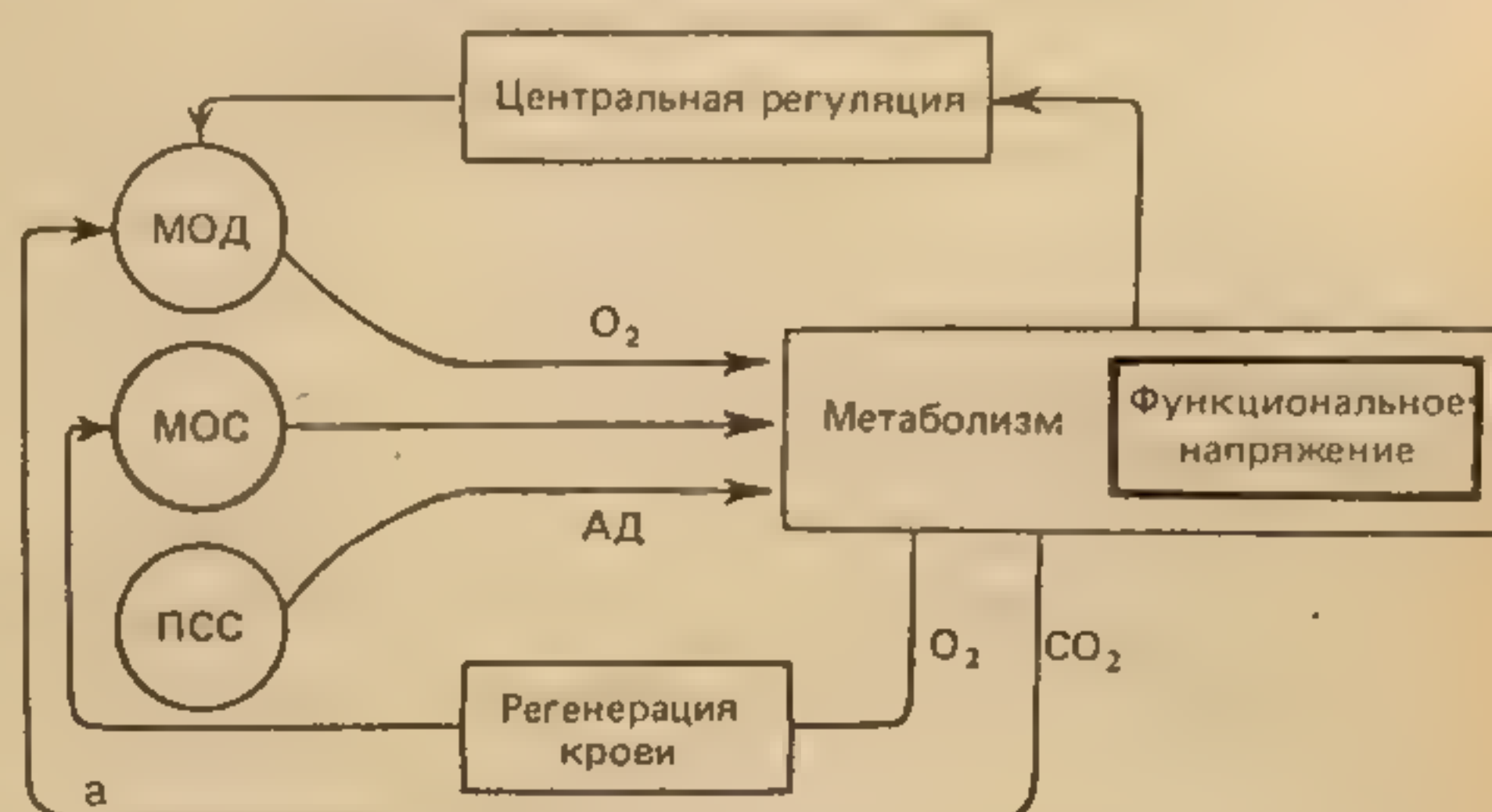
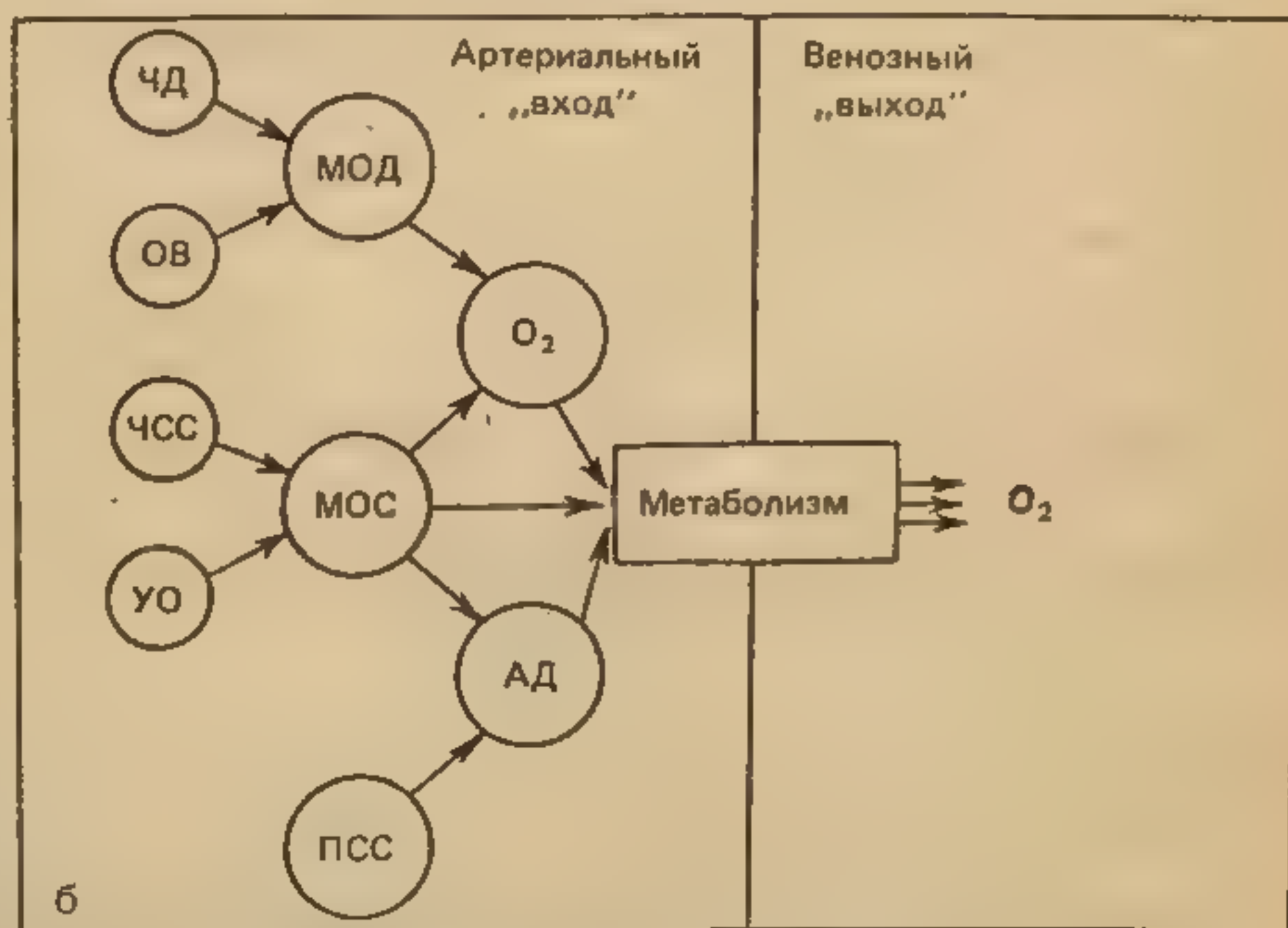


Схема 7. Общие механизмы обеспечения оптимального газового состава артериальной крови в условиях активного поведения организма.

а — общая структура механизмов восстановления оптимального газового состава артериальной крови; б — детерминистическая схема непосредственных (материально-энергетических) взаимодействий элементов функциональной системы обеспечения газового состава в организме [Меделяновский А. Н., 1982]; АД — артериальное давление, МОД — минутный объем дыханий, МОС — минутный объем сердца, ОВ — объем вдоха, ПСС — периферическое сопротивление сосудов сердца, УО — ударный объем, ЧД — частота дыханий, ЧСС — частота сердечных сокращений.



На схеме 7 отражено взаимодействие важнейших показателей, участвующих в формировании приспособительной реакции функциональной системы обеспечения газового состава внутренней среды организма, ответственной за поддержание оптималь-

ного режима обеспечения кислородом и удаление во внешнюю среду CO_2 [Вазин А. Н. и др., 1978; Медеяновский А. Н., 1982]. Выделенные на схеме рабочие показатели находятся в последовательной взаимообусловленной зависимости друг от друга. Значение каждого последующего звена этой цепи находится в функциональной зависимости от значений предыдущего и для каждого момента времени может быть выражено через значения предыдущего звена с помощью переходного коэффициента. В данном примере увеличение или уменьшение значений начального звена цепи (МОС, МОД) при прочих равных условиях сопровождается однонаправленным изменением значений всех последующих звеньев (от АД и количества кислорода, приносимого артериальной кровью, до остаточного объема O_2 , объема CO_2 и уровня pH венозной крови).

Возможности метода системно-количественного анализа, основанного на поуровневом выделении важнейших переменных и формировании «поля» производных показателей, соответствующих синтетической количественной оценке состояния функциональной системы, будут возрастать по мере введения дополнительных «дробных коэффициентов», более полно характеризующих данный физиологический процесс с учетом уровня возмущающего воздействия (например, дозы токсического агента, продолжительности и способа его введения и т. д.).

В основу математического моделирования могут быть положены и морфологические критерии. В качестве таковых С. Д. Гусевым и соавт. (1983) были выбраны как наиболее информативные структурные изменения печени при ее токсико-химических поражениях. Кроме того, была изучена возможность фармакологической коррекции токсических нарушений гомеостаза печени. В результате получены адекватные многопараметровые математические модели регрессионного типа, позволяющие судить о морфофункциональном состоянии печени и оценивать эффективность антидотных средств на основе интегральной критериальной оценки качества переходных процессов, показывающих накопленное отклонение морфофункциональных признаков от нормы.

Детоксикация как механизм гомеостаза и резистентности

Для сохранения гомеостаза в условиях разнообразных химических воздействий в процессе эволюции выработалась специальная система биохимической детоксикации, центральным звеном которой являются микросомальные монооксигеназы. Этот биохимический механизм развился для защиты от токсического действия встречающихся в природе чужеродных соединений — животных и растительных ядов, бактериальных и грибковых токсинов, токсических газообразных продуктов, образующихся в результате природных явлений (извержений вулканов, лесных пожаров

и др.
ферме
событ
органи
окруж

От

систем
вать о
риод, м
фермен
альбум
один и
молеку

Счи

звеном
необход
этой си
лом воз

Микросом
монооксиг

Субстраты
конъюгаци

Процессы
биоэнергет

Схема 8.

На схеме
ксенобиот
[Тиунов

1. Ми
мембран

2. Суб

3. Мак

конъюгаци

4. Фер
и антипер

и др.). Множественные формы индуцируемых микросомальных ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, явились приспособительным механизмом, с помощью которого любой живой организм может противостоять неблагоприятному химическому окружению [Тиунов Л. А., 1981].

Отводя ведущую роль в механизмах биохимической адаптации системе оксидаз со смешанными функциями, мы не должны забывать о том, что в процессе транспорта ксенобиотиков, т. е. в период, предшествующий их взаимодействию с детоксицирующими ферментами, происходит их обратимое связывание сывороточным альбумином, которое в последнее время рассматривается как один из механизмов защиты организма от экзогенных низкомолекулярных соединений [Луйк А. И., Лукьянчук В. Д., 1984].

Считая оксидазы со смешанными функциями центральным звеном механизма детоксикации липофильных ксенобиотиков, необходимо рассматривать их в тесной связи с другими звеньями этой системы, так как успешное функционирование системы в целом возможно лишь при согласованном действии всех ее звеньев.

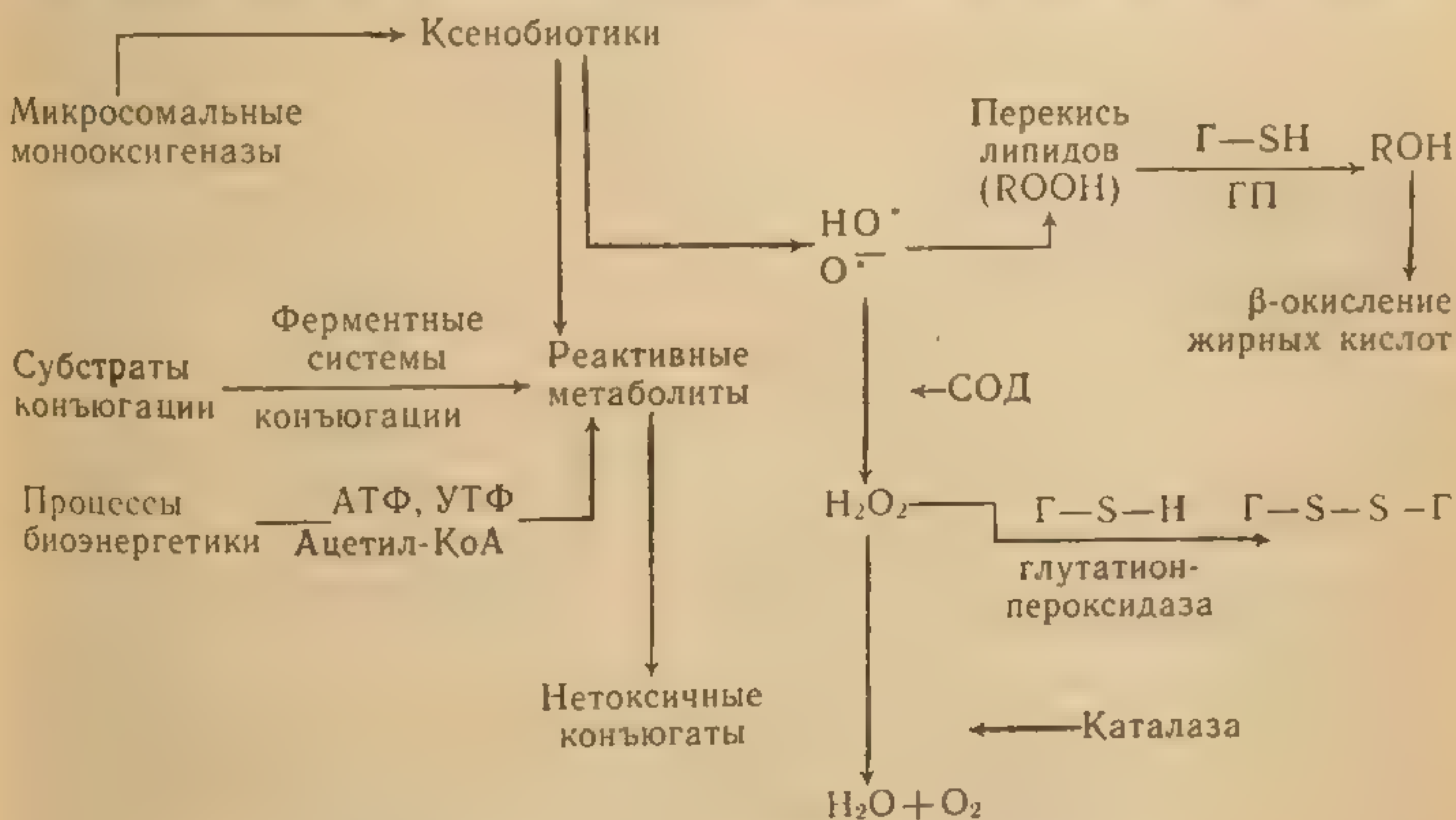


Схема 8. Система детоксикации липофильных ксенобиотиков.

На схеме 8 представлена система детоксикации липофильных ксенобиотиков, в которой можно выделить четыре основных звена [Тиунов Л. А., 1983]:

1. Микросомальные монооксигеназы; включая фосфолипиды мембран эндоплазматической сети.
2. Субстраты и ферменты конъюгации.
3. Макроэргические соединения, необходимые для реакций конъюгации, и поставляющие их процессы биоэнергетики.
4. Ферментные и неферментные механизмы антирадикальной и антиперекисной защиты.

Усиление функционирования микросомальных монооксидаз сопровождается генерацией супероксидных радикалов, перекиси водорода, органических перекисей, усилением перекисного окисления липидов. Указанные изменения, в свою очередь, вызывают активацию антирадикальных защитных биохимических механизмов, увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы.

Усиление перекисного окисления липидов при действии ксенобиотиков можно рассматривать как признак общей неспецифической реакции на стрессорное воздействие [Мхитарян В. Г. и др., 1982]. Поскольку биохимическая система детоксикации функционирует как единое целое, при оценке состояния резистентности организма к действию химических факторов внешней среды недостаточно определять функциональное состояние какого-либо одного звена этой системы. Необходим системный подход, позволяющий оценивать эффективность всех взаимосвязанных звеньев, составляющих механизмы детоксикации и лежащих в основе процессов поддержания гомеостаза и формирования резистентности при действии химических веществ на организм.

Второе положение тесно связано с первым. Оно касается основных биохимических путей реализации токсических эффектов при нарушениях в системе детоксикации. Ксенобиотики, проникая в эндоплазматическую сеть клеток, взаимодействуют с «центром связывания» мембран или цитохрома Р-450, а затем переносятся в активный центр фермента [Мазуров А. В. и др., 1980] и подвергаются гидроксилированию, как это будет подробно рассмотрено в гл. 4. При этом могут образовываться как более, так и менее токсичные, нежели исходное вещество, высокоактивные, реакционноспособные метаболиты, вступающие в реакции конъюгации. Нетоксичные конъюгаты выводятся из организма. При определенных сроках и уровнях воздействия ксенобиотиков системы конъюгации могут не справиться с детоксикацией образующихся метаболитов. В этом случае происходит их накопление и создаются условия для взаимодействия со структурными компонентами клетки, макромолекулами белка, ДНК, РНК. Нарушается проницаемость биологических мембран, развивается интоксикация. Этот путь рассматривается как основной в реализации токсических эффектов ксенобиотиков [Boyd N., 1980]. Именно исходя из этих представлений, используют индукторы или ингибиторы ОСФ для того, чтобы ускорить образование малотоксичных продуктов биотрансформации или задержать образование высокотоксичных метаболитов. Например, известны исследования по стимуляции мильбексом и ингибированию тетраметилтиурамдисульфидом микросомальных монооксигеназ печени с целью изменения токсикодинамики фталофоса [Воронина В. М. и др., 1981]. Однако, исходя из наших представлений о системном подходе к оценке механизмов детоксикации, представляется необходимым при определении основных путей реализации токсических

эффе
соеди
с уча
Тр
как
нальн
ности.
субстр
реакци
путей
симост
чаются
основн
функци
степен
для би
шунтир
ленные
по-вид
при дей
Сле
детокси
идет об
и связа
смотрен
участие
Глут
того, за
перекис
Для
обходим
В проц
ность б
Оказало
с после
глутати
он — ци
схеме 9.
Увел
стимуля
ного пре
организм
Конкрет
о плодот
кания э
организм
Не м
ставлени

эффектов учитывать роль активных форм кислорода и перекисных соединений, образующихся при биотрансформации ксенобиотиков с участием микросомальных монооксигеназ.

Третье положение, характеризующее систему детоксикации как механизм гомеостаза и резистентности, отражает функциональные способности этой системы, ее потенциальные возможности. Анализ материала литературы показывает, что широкая субстратная специфичность ферментных систем, обеспечивающих реакции конъюгации, приводит к возникновению множественности путей биотрансформации для одних и тех же веществ. В зависимости от концентрации (дозы) и времени действия яда включаются те или иные пути его биотрансформации. При срыве основного пути детоксикации компенсаторно могут усилить свое функционирование альтернативные реакции и в определенной степени обеспечить сохранение гомеостаза. Другими словами, для биохимической системы детоксикации характерен принцип шунтирования, позволяющий выдерживать этой системе определенные дополнительные нагрузки, что, в конечном итоге, и лежит, по-видимому, в основе резистентности и развития адаптации при действии химических веществ на организм.

Следует также отметить еще одну особенность системы детоксикации как механизма гомеостаза и резистентности. Речь идет об особой роли в функционировании этой системы глутатиона и связанных с ним ферментных систем. Действительно, при рассмотрении отдельных звеньев детоксикации постоянно отмечается участие глутатиона в этих процессах [Тиунов Л. А., 1986].

Глутатион, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, кроме того, занимают центральное место в антирадикальной и антиперекисной защите организма.

Для успешного функционирования системы детоксикации необходимо постоянное использование восстановленного глутатиона. В процессе эволюции у млекопитающих выработалась способность быстрой мобилизации синтеза глутатиона из цистеина. Оказалось, что наиболее эффективным путем биосинтеза цистеина с последующим вовлечением его в синтез восстановленного глутатиона является цепь «метионин — гомоцистеин — цистатинон — цистеин» [Reed D., Beatty P., 1978], представленная на схеме 9.

Увеличение уровня восстановленного глутатиона в клетке стимуляцией его биосинтеза из цистеина или введением экзогенного препарата открывает перспективы увеличения резистентности организма к действию самых разнообразных ксенобиотиков. Конкретные примеры приведены в гл. 5. Все это свидетельствует о плодотворности анализа механизмов детоксикации в деле изыскания эффективных препаратов, повышающих резистентность организма к токсическому действию химических веществ.

Не менее плодотворным может быть использование представлений о детоксикации как механизме гомеостаза и резистент-

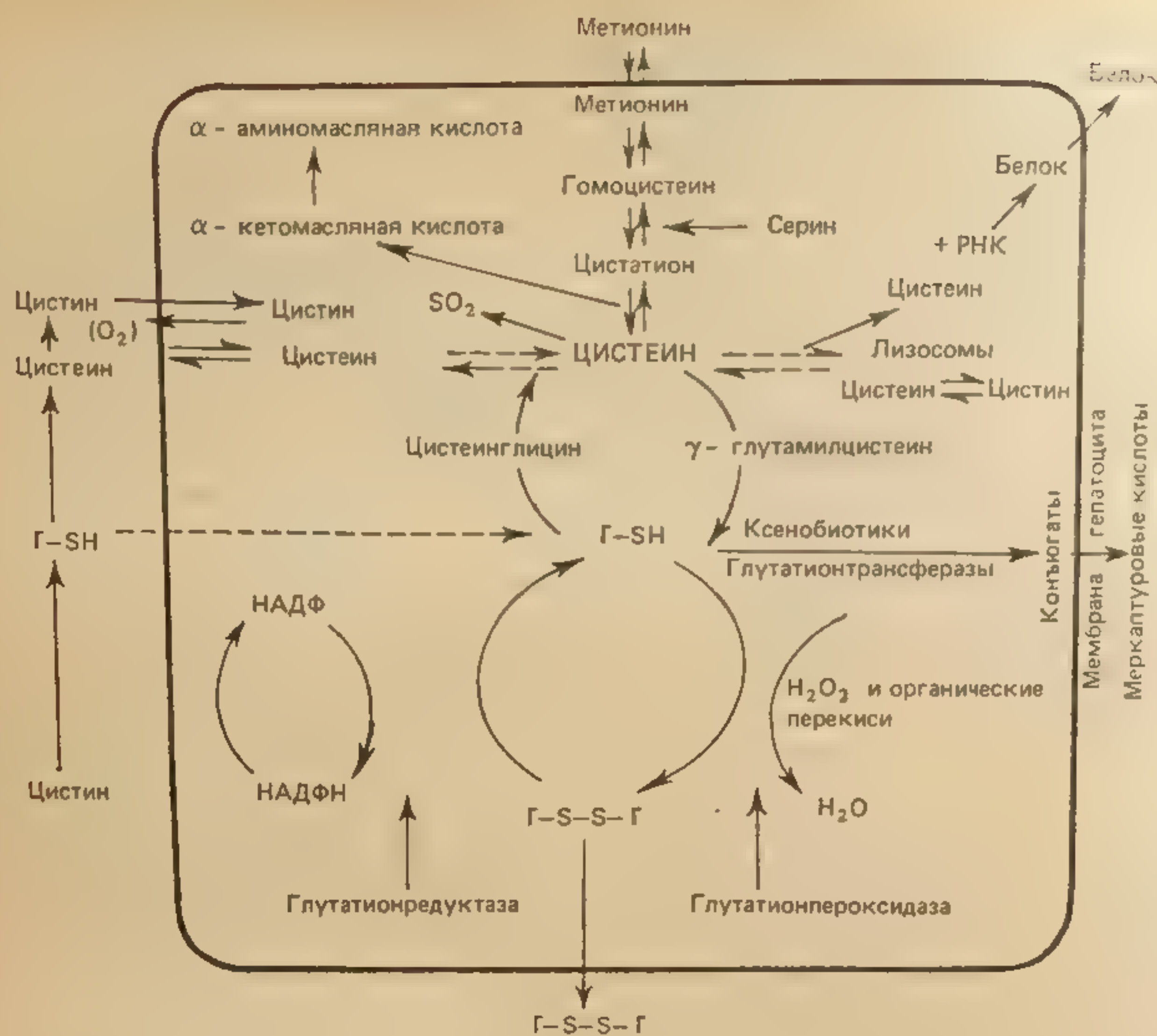


Схема 9. Регуляция уровня восстановленного глутатиона в гепатоците.

ности в области профилактической токсикологии. Центральной проблемой профилактической токсикологии, лежащей в основе регламентирования уровней химических веществ в окружающей человека средах, является проблема разграничения повреждающего действия ксенобиотиков от физиологических и адаптационных сдвигов. Анализ механизмов детоксикации позволяет высказать по этому поводу некоторые соображения, которые, возможно, будут полезными в практической работе по экспериментальному обоснованию ПДК. Очевидно, что увеличение активности микросомальных монооксигеназ при соответствующем активировании процессов конъюгации и механизмов антирадикальной и антиперекисной защиты не может рассматриваться как признак патологии. Эти изменения свидетельствуют об адаптационных изменениях в организме. В то же время изменения активности оксидаз со смешанными функциями в сочетании с усилением процессов перекисного окисления липидов и снижением уровня субстратов конъюгации говорят о развитии субкомпенсационных и декомпенсационных фаз токсикогенного дисгомеостаза [Голиков С. Н., 1980].

Для оценки состояния системы детоксикации необходимо использование критериев, характеризующих эффективность функционирования ее основных звеньев. При этом можно руководст-

воваться рекомендациями, предусматривающими целесообразность исследования лишь лимитирующих показателей (принцип «песочных часов»), контролирующих состояние определенного звена метаболического цикла [Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1970]. Набор показателей должен предусматривать оценку состояния ОСФ, процессов конъюгации, биоэнергетики, антирадикальной и антиперекисной защиты. Опыт работы [Тиунов Л. А. и др., 1980] свидетельствует о необходимости при исследовании действия на организм ксенобиотиков учитывать следующие показатели, сведенные в табл. 3.

Таблица 3

Информативные биохимические характеристики состояния процессов детоксикации в организме при действии ксенобиотиков

Микросомальные монооксигеназы	Реакции конъюгации	Биоэнергетические процессы	Процессы перекисного окисления	Реакции антирадикальной и антиперекисной защиты
Цитохромы Р-450, Р-448, Р-420, b ₅ Микросомальный белок	Глутатионовая конъюгация (восстановленный глутатион и сопряженные системы), ацетилирование и др.	Окислительное фосфорилирование, полярографическое определение напряжения кислорода в тканях	Перекисное окисление липидов (содержание диеновых конъюгатов в крови, короткоцепочных углеводов в выдыхаемом воздухе), сверхслабое свечение биосубстратов	Активность супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, уровень восстановленного глутатиона

Они могут быть дополнены нагрузочными для исследуемой системы пробами с введением антипирина или другими тестами, характеризующими эффективность метаболизирования отдельных химических веществ [Percheron F., 1980].

* * *

На основании материалов, приведенных в настоящей главе, и исходя из основных положений теории гомеостаза, правомерно сделать следующие заключения:

1. Химические агенты являются «возмущающими» факторами внешней среды. Вмешиваясь в молекулярные механизмы функционирования биологических систем, они нарушают нормальный ход метаболизма, что приводит к сдвигам гомеостаза на клеточном и тканевом уровнях (первичные нарушения гомеостаза).

2. Степень нарушения гомеостаза зависит от интенсивности и продолжительности действия химического фактора, что позволя-

ет выделить компенсированные, субкомпенсированные и декомпенсированные формы токсикогенного дисгомеостаза.

3. При достижении критического уровня первичных сдвигов гомеостаза в точке приложения действия химического агента в патологический процесс вовлекаются сопряженные биологические системы. При этом нарушения равновесия в функционировании систем становятся более распространенными и патогенетически значимыми (вторичные нарушения гомеостаза). Типичной формой таких нарушений является токсический стресс, протекающий на фоне характерных для данного отравления симптомов.

4. Для многих токсических веществ характерно непосредственное повреждающее влияние на физиологические механизмы гомеостаза на различных уровнях регуляции, что снижает резистентность организма по отношению к действию не только химических, но и других факторов окружающей среды.

5. Анализ нарушений гомеостаза при острых отравлениях в ряде случаев позволяет выделить «пусковые» и «лидирующие» патогенетические факторы (механизмы) и установить (на соответствующих экспериментальных моделях) последовательность их включения в патологический процесс.

6. Отдельные типы и клинические формы химической патологии могут быть классифицированы в зависимости от характера превалирующих нарушений гомеостаза (медиаторного, эндокринного, теплового, микроциркуляторного, гемостатического, физико-химического и др.).

7. Коррекция нарушений гомеостаза возможна путем воздействия на различные уровни его регулирования средствами антидотной, патогенетической и симптоматической терапии (см. гл. 5).

8. В случае хронического течения интоксикации нарушения гомеостаза носят компенсаторный характер; в этом случае также может иметь место включение гомеостатических механизмов различных уровней регулирования, благодаря чему достигается относительная устойчивость (толерантность) к повторным воздействиям.

9. Одним из важных механизмов гомеостаза и резистентности является детоксикация. Первичные нарушения этого механизма в результате хронического воздействия на организм различных химических агентов, в особенности в случае контакта с гепатотропными ядами, а также с веществами, нарушающими целостность лизосомальных мембран, увеличивают опасность химической патологии.

10. Поскольку любой вид адаптации осуществляется путем включения механизмов гомеостаза, состояние последних должно учитываться в профилактической токсикологии при изучении дезадаптирующих влияний химических факторов и при разработке средств, повышающих неспецифическую резистентность организма.

Мы уже
химичес
мерност
синдром
для ин
соответс
нам пре
щихся
Адаптаци

Апоплексия

Аллергиче
(лекарстве

Асфиксия

Болевой си

Бронхоспазм

Синдромы острых отравлений

Мы уже неоднократно подчеркивали в данной монографии, что химическая патология зиждется на общепатологических закономерностях. Это приводит нас к необходимости выделения таких синдромов, процессов и состояний, которые являются общими для интоксикаций и других нозологических форм. Изучение соответствующих данных по клинической токсикологии позволило нам представить перечень синдромов, наиболее часто встречающихся при острых отравлениях:

Адаптационный синдром	Совокупность неспецифических проявлений, возникающих в организме под влиянием ядовитых веществ и способствующих восстановлению нарушенного равновесия и повышению резистентности организма. Возникает при воздействии любого яда.
Апоплексический синдром	Наблюдается как выражение молниеносной формы отравлений некоторыми ядами в очень больших дозах.
Аллергический синдром (лекарственная болезнь)	Разнообразные аллергические реакции в виде анафилактического шока, ангионевротических расстройств, бронхиальной астмы (острая форма) и сывороточной болезни (замедленного типа). Наиболее частые аллергены — йод, бром, антибиотики, салицилаты.
Асфиксия	Удушье возникает вследствие резкого недостатка в организме кислорода. Вызывается ядами, угнетающими дыхательный центр (морфин), выключающими деятельность дыхательной мускулатуры (кураре), нарушающими дыхательную функцию крови (оксид углерода, нитриты) и активность тканевых дыхательных ферментов (цианиды, сероводород). Отек голосовой щели (раздражающие газы и пары), бронхоспазм (вегетативные яды) и отек легких (фосген, оксид азота) также могут способствовать развитию удушья.
Болевой синдром	Эмоциональная реакция организма на повреждающее воздействие на кожу и слизистые оболочки дыхательного и желудочно-кишечного тракта, вызванная химическими ожогами (едкие кислоты и щелочи, раздражающие газы и пары). При отравлении сулемой — кишечная колика, которая может явиться причиной шока.
Бронхоспазм	Бронхоспазм (астматический синдром) возникает при отравлении холинергическими возбуждающими средствами (ацетилхолин, мускарин, физостигмин и фосфорорганические яды). В некоторых случаях сопровождается ларингоспазмом. Под влиянием больших концентраций раздражающих газов и паров может возникнуть отек голосовой щели.

Гастроэнтерит	Острое воспаление желудка и тонкого кишечника в ответ на химическое раздражение (рвота желчью, диарея, боли в животе). Нередко сочетается с токсической гепатопатией
Гипотензия	Понижение артериального давления может наступить внезапно. В этих случаях оно является одним из симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности, возникающей при отравлении сердечными гликозидами, адреналином, нитросоединениями, дихлорэтаном и другими ядами. При отравлении анилином, соединениями мышьяка, ртути, свинца, фосфорорганическими ядами и др. является одним из постоянных и ведущих симптомов
Гепатаргия	Синдром недостаточности функции печени. Характерен для отравления так называемыми печеночными ядами (дихлорэтан, четыреххлористый углерод)
Гепаторенальный синдром	Недостаточность печени и почек вследствие их токсического поражения
Гипоксия	Кислородная недостаточность, приводящая в тяжелых случаях к асфиксии. Помимо факторов, приводящих к асфиксии, необходимо учитывать возможность наступления гипоксии вследствие сердечно-сосудистой недостаточности (циркуляторный тип) и расстройств внешнего дыхания (поражение легких)
Коллапс	См. «Недостаточность кровообращения»
Кома	См. «Помрачение сознания»
Миастенический синдром	Расслабление поперечнополосатой мускулатуры вследствие подавления нервно-мышечной проводимости (кураре и курареподобные вещества, кобротоксин). При блоке передачи в дыхательных мышцах — асфиксия
Недостаточность кровообращения	Недостаточность кровообращения возникает вследствие токсических влияний на сердце (сердечные гликозиды, аконитин, адреналин) или сосуды (сосудистые яды). Крайним проявлением этого состояния является острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс)
Острая почечная недостаточность (нефротоксический синдром)	Острая почечная недостаточность возникает при отравлении тяжелыми металлами (ртутью, висмутом, свинцом, ураном), четыреххлористым углеродом и другими веществами. Острая почечная недостаточность приводит к уремии
Острое психотическое состояние	Нарушения психики с преобладанием симптомов сумеречного состояния, аменции, галлюцинозов (делирий), кататонических расстройств. Наблюдаются при воздействии психотомиметических веществ, оксида углерода, алкоголя, тетраэтилсвинца, бульбокапнина (кататония) и др.
Отек легких	Возникает при действии удушающих отравляющих веществ (хлор, фосген), прижигающих газов и паров (окислы азота, аммиак), а также при аллергии, поражениях почек, сердечной недостаточности, анемии, наркотической коме и других состояниях, вызванных действием ядов
Парасимпатический синдром	Симптомы резкого возбуждения парасимпатического (холинергического) отдела вегетативной нервной системы (брадикардия, саливация, бронхоспазм и бронхорея, потливость, миоз, гиперперистальтика). Вызывается парасимпатикотропными (холинергическими) ядами

Помрачение сознания

В зависимости от степени отравления — обморочное состояние, аменция, оглушение, сопор и кома. Наиболее часто наблюдается при отравлении наркотиками и другими веществами с угнетающим типом действия на ЦНС

Раздражение глаз

Характерным проявлением синдрома являются боли в глазах, блефароспазм, слезотечение, конъюнктивит различной тяжести. Вызывается раздражающими газами и парами. Особенно сильно влияют отравляющие вещества слезоточивого действия (лакриматоры)

Раздражение верхних дыхательных путей

Раздражение верхних дыхательных путей, выражающееся в болевых ощущениях и катаральных явлениях по ходу воздухоносных путей. Вызывается раздражающими газами и парами. Особенно сильно действуют отравляющие вещества чихательного действия (стерниты)

Синдром кожного поражения

Проявляется различными изменениями кожи от поверхностных дерматитов до некрозов различной глубины (прижигающие жидкости, кожно-нарывные отравляющие вещества типа иприта, люизит и др.)

Судорожный синдром

При отравлениях могут возникать клонические (коразол, циклотоксин), клонико-тонические (физостигмин, фосфорорганические яды) и тонические (стрихнин) судороги. При отравлении антихолинэстеразными ядами общим судорогам предшествуют интенсивные миофибрилляции

Уремия

Самоотравление организма в результате недостаточности функции почек

Шок

Крайняя степень болевого синдрома, анафилаксии и гемолиза

Даже беглый взгляд на представленный перечень позволяет убедиться в том, что клинические синдромы при острых отравлениях соответствуют известным в общей патологии состояниям. Это, конечно, не исключает специфического фона, на котором развиваются данные симптомы. Более того, этот фон в начальных стадиях отравления может даже определить клиническую картину интоксикации (часто это служит единственным критерием для дифференциальной диагностики). Однако здесь, как, впрочем, и далее, мы хотели сделать акцент не на том, что разъединяет химическую патологию на отдельные специфические ее проявления, а на том, что позволяет их объединить. Поэтому для рассмотрения мы выбрали явления, выделенные в общей патологии в категорию так называемых типовых патологических процессов, которые, как известно, составляют более общую категорию по сравнению с определенными нозологическими формами, и их действие подходит под концепцию общих механизмов токсичности.

К их числу относятся патологические процессы при экстремальных токсических воздействиях (шок, кома, коллапс), гипоксии, компенсаторные процессы (включая токсический стресс) и некоторые другие. Однако прежде, чем приступить к их рассмотрению, необходимо кратко остановиться на клинических стадиях (фазах) развития острой интоксикации, так как с ними часто связывают характер и этапы развития патологического процесса.

Клинические фазы отравлений

Е. А. Лужников (1982) в течении отравлений выделяет две клинические фазы: токсикогенную и соматогенную. К первой он относит специфические проявления действия яда на организм, ко второй, наступающей после удаления или разрушения токсического агента, — формирование основных симптомов отравления, включая компенсаторные реакции и восстановительные процессы. Такой подход, с одной стороны, позволяет дифференцировать специфические проявления токсичности данного вещества от типовых патологических процессов, а с другой — соотносит эти фазы с временем пребывания яда в организме. Однако такое деление в ряде случаев может встретить значительные трудности. Дело в том, что компенсаторные реакции могут включаться в патологический процесс уже в самом начале его развития, когда токсикогенный фактор еще продолжает действовать, поэтому отнесение их целиком к «соматогенной» фазе нам кажется спорным. Это же касается нарушений структуры и особенно функций органов и систем, которые проявляются также в первой фазе отравления, когда яд еще не элиминирован. Достаточно напомнить, что коматозное состояние, являющееся наиболее типичным синдромом отравления наркотиками, обычно наступает как раз на высоте концентрации яда в крови. При концентрации этанола в крови около 2 г/л у большинства людей отмечается выраженная картина острой интоксикации, а при достижении уровня алкоголя 2 г/л развивается алкогольная кома.

Вопрос о связи реакции организма на воздействие токсического вещества с концентрацией вещества в биологических средах организма в последнее время стал предметом специального рассмотрения. Кинетика токсического эффекта, как раздел токсикокинетики, пока разработана недостаточно, однако уже созданы некоторые теоретические модели протекания во времени токсического эффекта. Очевидно, что токсическое действие зависит от количества яда на биологической мишени. На примере этанола было показано, что логарифм времени начала токсического эффекта линейно связан с логарифмом концентрации яда. Уменьшение токсического эффекта также является линейным, т. е. идет с постоянной скоростью, в то время как падение концентрации вещества в крови экспоненциально. Отсюда следует, что время токсикологической полужизни (в смысле силы эффекта) находится в прямой зависимости от концентрации (дозы) вещества [Филов В. А. и др., 1976].

Изучение кинетики токсического эффекта усложняется тем, что токсическое действие в большей мере определяется не содержанием яда в крови, а его концентрацией в районе биологической мишени, что в значительной мере связано с биодоступностью. Тем не менее мы попытались установить общий характер зависимости между токсическим эффектом и концентрацией яда в ор-

ганизме, описав ее в виде соответствующих кривых (рис. 1). Как известно, кинетика яда в организме представлена фазами резорбции, ассоциации с биомишенью, диссоциации (освобождение из биомишени) и элиминации. Мы выделяем 3 варианта кинетики эффекта: 1) эффект нарастает и убывает пропорционально концентрации яда (например, отравление оксидом углерода, наркотиками и другими соединениями); 2) эффект снижается, несмотря на сохранение высокого уровня концентрации на биологической мишени (некоторые раздражающие газы); 3) развитие эффекта отстает от нарастания концентрации яда и проявляется после определенного латентного периода (алкилирующие агенты).

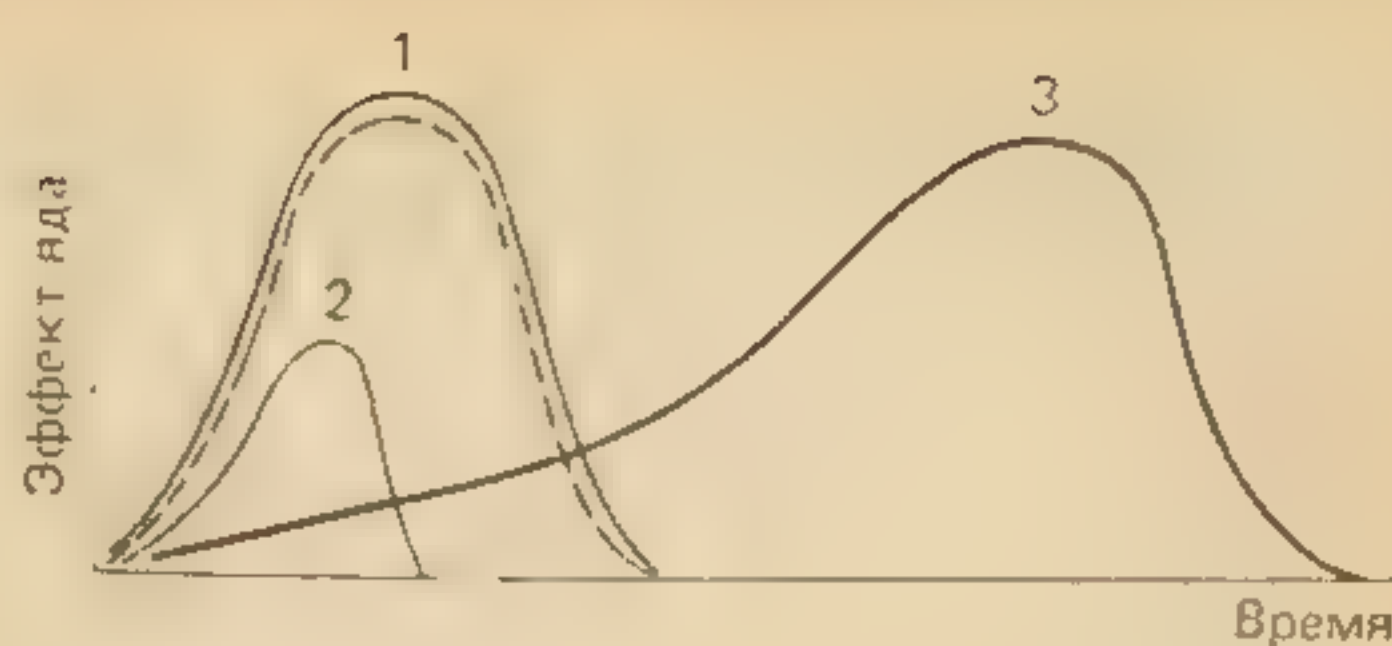


Рис. 1. Варианты кинетики токсического эффекта.
Объяснения в тексте.

Из этих данных следует, что токсикогенная, а вернее сказать, токсико-динамическая фаза отравления является достаточно растянутой и емкой. Она охватывает не только первичную реакцию организма, связанную с нарушением функции мембран, ферментов, рецепторов и других биомишеней, но и все последующие этапы формирования патологического состояния по уже описанной нами схеме: пусковой механизм \rightarrow появление начальных симптомов \rightarrow стресс-реакция \rightarrow формирование типового патологического процесса \rightarrow экстремальное состояние \rightarrow смерть. Необходимо отметить, что в случае протрагированного течения отравления типичные для данной интоксикации синдромы могут сохраняться и после выведения яда из организма. Однако чаще всего в этот период приходится сталкиваться с осложнениями.

Попытки установить кинетику токсического эффекта, несомненно, в дальнейшем будут продолжены с целью установить столь же надежные систематические закономерности, как и в области собственно токсикокинетики. Однако это не умаляет важности клинического деления патологического процесса на стадии вне зависимости от токсико-кинетических параметров, определение которых пока что еще мало доступно лечащему врачу. Для подтверждения этой мысли напомним читателю утвердившееся в клинической токсикологии описание отравления цианидами, в котором различают 4 стадии: 1) начальные явления; 2) диспноэтическая стадия; 3) конвульсивная и 4) паралитическая. Характерно, что здесь, как и при других отравлениях, клинические категории соответствуют типовым патологическим процессам. Это опять-таки является подтверждением развиваемой нами концепции об общих механизмах токсичности — в данном случае в том смысле, что химическая патология, несмотря на все ее своеобразие, укладывается в общие представления о формировании и течении патологических процессов и состояний.

Экстремальные токсические воздействия (общие механизмы)

Среди экстремальных клинических форм острой химической патологии прежде всего следует выделить такие состояния, как шок, кома и коллапс. Без рассмотрения этих состояний в данной монографии обойтись было бы невозможно, так как именно они являются наиболее общими (типичными) крайними выражениями токсичности. В нашу задачу не входит описание клиники этих состояний; они широко представлены в соответствующих руководствах и монографиях [Кулагин В. К., 1978; Лужников Е. А., 1982; Монов А., 1982; Боголепов Н. К. и др., 1979].

Не подлежит сомнению, что в основе патогенеза данных клинических форм острой химической патологии лежат общие патогенетические механизмы, часто определяющие летальный исход. В самом деле, шок, кома, коллапс могут быть вызваны практически любым химическим соединением при условии, что оно поступило в дозе, которая обуславливает быстрое создание в организме смертельной или близкой к ней концентрации. Вместе с тем нельзя не отметить, что, несмотря на общность патогенетических механизмов этих состояний, они имеют ряд особенностей в зависимости от характера первичных патогенетических сдвигов, вызванных определенным токсическим агентом. Многое зависит от того, какое преимущественно из трех названных состояний превалирует в конкретной клинической ситуации и в каком направлении формируется «патологическая система». Так, для ряда веществ наиболее характерными являются шоковые состояния; у других на первый план выступает кома; сосудистые яды вызывают преимущественно коллапс. В то же время не исключено, что одно и то же вещество, вызывая, скажем, преимущественно коматозное состояние, может осложниться шоком, а последний, особенно если он кардиогенной природы, перейти в коллапс. Некоторые авторы склонны выделять хронические экзотоксические шоковые состояния (шоковые эквиваленты), которые по характеру симптоматики как бы объединяют центральные, кардиоваскулярные и гипоксические проявления патологии. Однако тут же делается оговорка, что эти состояния редко переходят в настоящий шок ввиду довольно быстрой относительной компенсации гемодинамики [Монов А., 1982]. Рассмотрим каждое из перечисленных состояний с позиций концепции общей токсичности.

Экзотоксический шок. Несмотря на то, что проблема шока имеет давнюю историю, понятие «экзотоксический шок» является сравнительно новым в патологии. Оно появилось в 70-х годах нашего столетия в процессе углубленного изучения клиники и патофизиологии экстремальных состояний, вызванных различными повреждающими факторами внешней среды, в том числе токсическими агентами [Голиков С. Н., 1973; Лужников Е. А., 1982; Монов А., 1982]. Для того чтобы представить место экзо-

токс
прив
(схе

Трав
ческ
шока
вреж

Гипер
мичес
шока
зичес

Септи
ский
ных п

С х е м

Не
(инсул
попыт
углубл
распре
дихлор
секции
менно
самост
Во
наруш
сверты
шения
стресса

токсического шока среди подобных состояний другой этиологии, приводим классификацию, предложенную А. Моновым (1982) (схема 10).

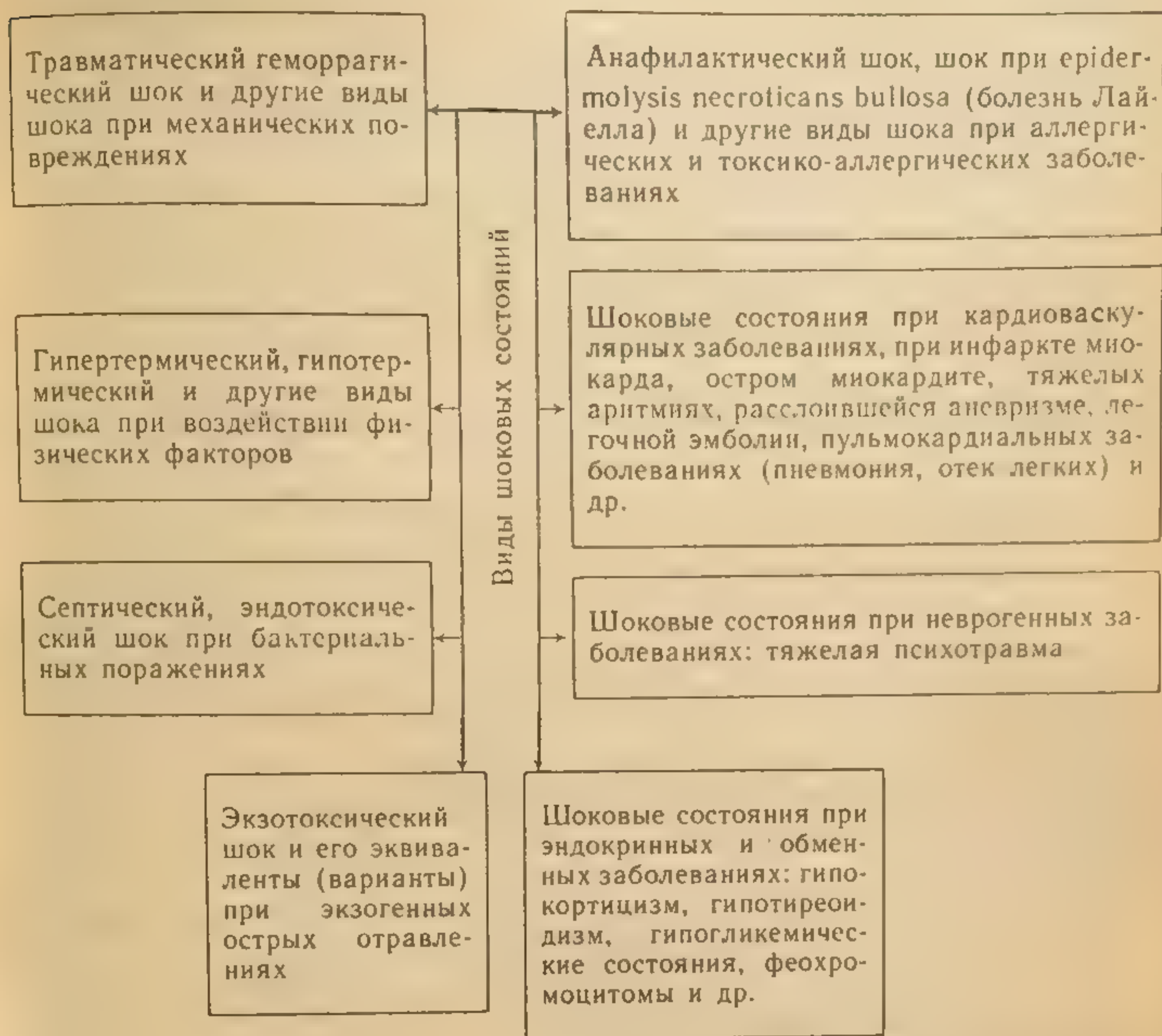


Схема 10. Классификация шоковых состояний [Монов А., 1982].

Некоторые формы экзотоксического шока выделялись и ранее (инсулиновый, гистаминовый, наркотический), причем делалась попытка объединить их с аллергическим шоком. Однако только углубленное изучение нарушений гемодинамики при наиболее распространенных в настоящее время отравлениях (особенно дихлорэтаном, наиболее токсичными фосфорорганическими инсектицидами и др.) позволило с уверенностью говорить о своевременности и правомерности выделения экзотоксического шока в самостоятельную этиологическую группу шоковых состояний.

Во всех случаях, когда в процессе интоксикации наступают нарушения центральной гемодинамики, выраженные изменения свертывающей системы крови и ее реологических свойств, нарушения микроциркуляции и другие явления, протекающие на фоне стресса, несомненно, имеет место экзотоксический шок.

В определении понятия «шок» мы исходим из позиций нейрогенной теории его патогенеза, включающей следующие основные положения: 1) шок является результатом воздействия на организм экстремальных факторов внешней среды; 2) шок развивается на организменном уровне и характеризуется вовлечением в процесс всех органов и систем, следствием чего являются существенные сдвиги гомеостаза; 3) в патогенезе шока большую роль играют нарушения нейроэндокринной регуляции, лежащие в основе образования различных «порочных кругов»; 4) нарушения функции нервной системы на всех уровнях интеграции организма играют ведущую роль в патогенезе шока [Кулагин В. К., 1978].

В плане развития современных представлений о патогенезе шока особого внимания заслуживает концепция П. П. Денисенко о роли холинергических механизмов в патогенезе травматического шока. Автор располагает обширными экспериментальными материалами, дающими основание считать, что в процессе развития шока имеет место перенапряжение, а затем истощение центральных холинореактивных систем. Это приводит к резкому нарушению важных звеньев гормональной регуляции, участвующих в реализации защитных функций организма. Усиление этих нарушений под влиянием прозерина и, напротив, их смягчение фармакологической блокадой центральных м-холинорецепторов является веским аргументом в пользу указанной концепции, тем более, что имеются данные о благоприятном влиянии центральных холинолитиков на течение травматического шока [Денисенко П. П., 1980].

При рассмотрении механизмов возникновения экзотоксического шока необходимо исходить из общих представлений о патогенезе различных видов шоковых состояний, тем более, что в них большое место отводится сдвигам, возникающим в результате эндогенной интоксикации веществами, образующимися в процессе распада поврежденных тканей при травмах различного происхождения и нарушениях метаболизма (токсинемическая теория). Эта теория придает большое значение местному эксикозу (выход большого количества плазмы из капилляров в участке поврежденных тканей), считая его главной, если не основной, причиной гиповолемии. Действительно, гиповолемия и расстройства гемодинамики являются постоянными и, возможно, наиболее общими признаками шока. Они включают три типа патологических процессов: церебровенозный вазопарез, кардиотоксическое поражение сердца (снижение ударного объема) и дегидратацию [Монов А., 1982]. Е. А. Лужников дает более развернутую картину патогенеза экзотоксического шока, включающую следующие нарушения: нарушения центральной гемодинамики; нарушения нейрогуморальной регуляции кровообращения; изменения коагулирующих свойств крови; изменения реологических свойств крови; нарушения микроциркуляции крови.

Пос
ческого
сердечн
расстр
бенно
мическ
наибол
токсиче
1)
в случ
на сер
2)
сивной
3)
ствие
гиповол
Осн
от алл
других
жающе
его сим
классич
ется пр
тропной
ческой
и т. д.
экзоток
патии,
шока
снижен
гипокин
ко, счи
шок. Б
снотвор
тистика
(до 20
ухудша
ных, по
Шок
(пример
преобла
резко у
Знач
ния хл
являясь
тимое па
гастроэн
нием).

Поскольку в основу современной классификации экзотоксического шока положены главным образом расстройства функции сердечно-сосудистой системы, мы считаем необходимым выделить расстройства гемодинамики как патогенетический признак, особенно характерный для шока, вызванного экстремальными химическими воздействиями. С этих позиций в настоящее время наиболее приемлемой является следующая классификация экзотоксического шока:

1) «кардиогенный шок» (резкое снижение сердечного выброса в случаях непосредственного повреждающего действия ядов на сердечную мышцу и ее нервный аппарат);

2) «гиповолемический шок», наступающий в результате массивной потери плазмы, воды и электролитов;

3) «сосудистый шок» (повышение сосудистой емкости вследствие резкого снижения сосудистого тонуса и относительной гиповолемии).

Основной особенностью экзотоксического шока, в отличие от аллергического, септического, эндотоксического и некоторых других его форм, является то, что действие самого яда, продолжающееся в период развития шока, как бы накладывается на его симптоматику. Как справедливо отмечает Е. А. Лужников, классическая симптоматика шока особенно заметно видоизменяется при острых отравлениях токсическими веществами психотропного действия (интоксикационный психоз, развитие токсической комы, соматовегетативные нарушения, нарушения зрения и т. д.). При отравлениях снотворными наркотического ряда экзотоксический шок протекает на фоне выраженной энцефалопатии, которая накладывает характерный отпечаток на течение шока (отсутствие выраженных признаков эректильной фазы, снижение общего периферического сопротивления, развитие гипокинетического состояния кровообращения). Не следует, однако, считать что всем этим симптомам непременно сопутствует шок. Более того, наиболее частым осложнением отравления снотворными является коматозное состояние. Тем не менее статистика говорит, что указанная форма патологии не столь редко (до 20 % случаев) переходит в типичный шок, и это значительно ухудшает прогноз (смертность среди данного контингента больных, по данным НИИ им. Н. И. Склифосовского, достигает 30 %).

Шок может развиваться и на фоне острой интоксикации ФОИ (примерно в 15 % случаев), когда во всей картине отравления преобладает холинергический синдром. При этом прогноз также резко ухудшается (летальность более 60 %).

Значительно более часто шок развивается на фоне отравления хлорированными углеводородами, особенно дихлорэтаном, являясь наиболее грозным осложнением этой патологии (необратимое падение артериального давления в сочетании с выраженным гастроэнтеритом, гепатитом, судорогами и коматозным состоянием).

Из сказанного видно, что экзотоксический шок, в отличие, скажем, от травматического шока, сравнительно редко развивается как самостоятельная форма химической патологии, однако нередко (до 30 % всех случаев острых экзогенных отравлений) он становится наиболее грозным осложнением.

Выделение токсического шока в самостоятельную клиническую форму течения экзогенных интоксикаций способствовало более успешной терапии острых отравлений наиболее опасными ядами, так как позволило перенести в клиническую токсикологию наиболее эффективные методы лечения травматического шока.

Особенности токсического стресса. Не имея возможности останавливаться на всех вышеперечисленных процессах (подробное описание их можно найти в руководствах по клинической токсикологии), обратим внимание на одну из очень существенных и сравнительно мало разработанных сторон экзотоксического шока — нарушения нейрогуморальной регуляции кровообращения. Неслучайно Г. Селье рассматривает шок как начальную (тревожную) фазу адаптационного синдрома, в которой первичным и ведущим является реакция коры надпочечников. В этом смысле мы считаем правомочным введение понятия «токсический стресс». Это оправдано еще и тем, что токсический стресс может при отравлениях иметь и самостоятельное значение, т. е. совсем не обязательно, чтобы он перешел в шок. Прав Е. А. Лужников (1982), когда он рассматривает любое острое отравление как один из вариантов стресса. Это мнение основано на большом клиническом материале, свидетельствующем о том, что при тяжелых формах химической патологии в первую очередь изменяется содержание 11-ОКС плазмы крови. Кроме того, имеются изменения связывающей способности транскортина и активности некоторых ферментов крови — общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатининфосфокиназы (КФК) и дезоксирибонуклеазы (ДНКазы). Как и следовало ожидать, токсический стресс сопровождается усилением секреторной активности гипофиза.

Гормональные сдвиги при экзотоксических шоковых состояниях условно могут быть разбиты на 5 групп:

1. Нормальная стресс-реакция, сопровождающаяся кратковременным усилением секреции катехоламинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Кроме того, происходит повышенный выброс нейрогипофизом вазопрессина.

2. Гиперергическая реакция. Обильная и более продолжительная секреция катехоламинов, глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

3. Истощение запасов катехоламинов вследствие длительного интенсивного воздействия нейтротропных веществ на механизмы регуляции гомеостаза.

4. Отсутствие или падение синтеза катехоламинов (и некоторых гормонов) в ранние периоды интоксикации некоторыми ядами (змеиный яд, фаллоидин и др.).

5. Снижение общего уровня стресс-реакции на фоне гормонального дисбаланса, вызванного гипоксией (уменьшение образования АТФ, катехоламинов и ряда гормонов: глюкагона, инсулина, тироксина, вазопрессина и др.).

Из сказанного следует, что стресс-реакция при острых экзогенных отравлениях не всегда протекает однотипно и имеет ряд особенностей в зависимости от того, какой конкретный патогенетический механизм лежит в основе отравления.

Так, например, при тяжелых интоксикациях различными, особенно нейротропными, веществами может происходить ослабление физиологических механизмов стресса, и в большей степени, если отравление протекает с резким напряжением вегетативной и нейрогуморальной регуляции жизненных функций в связи с непосредственным вмешательством холинергических веществ в функционирование гипоталамо-адреналовой системы. Истощение запасов катехоламинов при острых отравлениях холинергическими соединениями является плохим прогностическим признаком не только в смысле возможности ускорения летального исхода, но и в отношении развития дистрофических процессов в соответствующих органах и тканях [Аничков С. В. и др., 1969].

Кратко рассмотрев особенности протекания токсического стресса, мы тем не менее не склонны считать его единственным путем реализации адаптивных механизмов организма. Вряд ли правильно ограничивать гуморальные механизмы адаптации исключительно напряжением симпатико-адреналовой системы. Достаточно вспомнить, что нередко называемая эрготропной эта система функционирует в тесном взаимодействии с холинергической трофотропной системой, которую с известной долей условности можно назвать антистрессовой [Кассиль Г. Н., 1983]. Можно представить ситуацию, когда усиление трофотропных влияний благоприятно скажется при истощении симпатико-адреналовой системы и связанном с ним снижении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Взяв за основу развития стрессовой реакции схему, предложенную Г. Н. Кассилем (схема 11), можно видеть, что ход событий, характеризующих адаптивные возможности организма при воздействии химических факторов внешней среды, зависит от

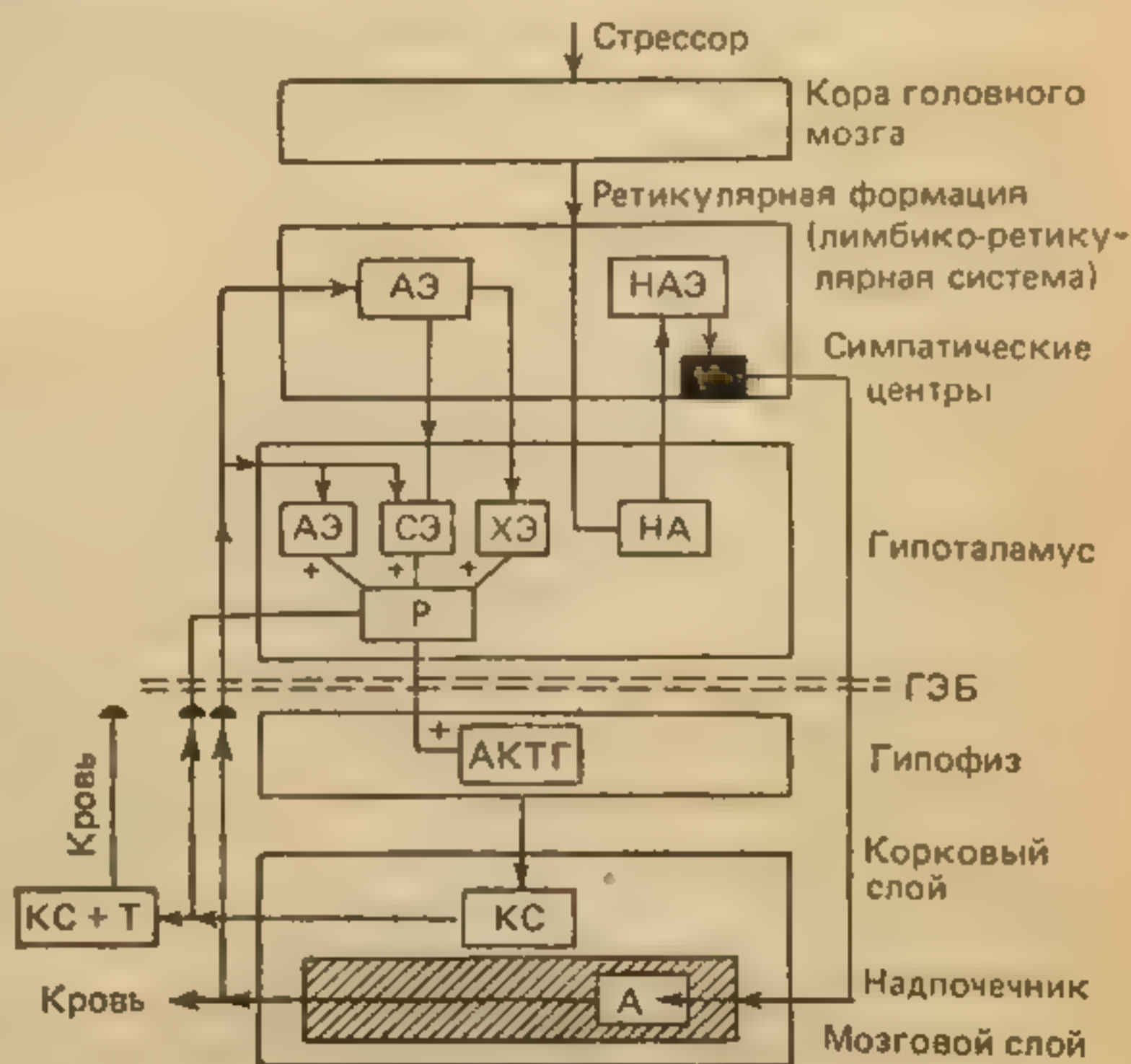


Схема 11. Развитие стресс-реакции [Кассиль Г. Н., 1975].

того, на какое звено или звенья этой схемы действует данный токсический агент.

Если вернуться, в частности, к тому примеру, который мы уже приводили (отравление антихолинэстеразными соединениями), то можно допустить, что в период истощения запасов катехоламинов дальнейшее подавление и даже полное исключение трофотропных влияний атропином, что обычно делается в процессе интенсивной терапии отравлений этими соединениями, является нежелательным. Не исключено, что в этом периоде необходимо поддержание холинергических влияний на уровне, позволяющем восстановить временно утраченное равновесие. Не следует также забывать, что к трофотропным относятся еще и серотонинергические механизмы. Роль холинергических и серотонинергических механизмов в развитии и исходах токсического стресса, по нашему мнению, должна явиться предметом более пристального внимания специалистов.

Другой важный аспект проблемы стресса касается энергетического обмена. Важно подчеркнуть, что изменения энергетического обмена при стрессе в основном укладываются в известные фазы стресса и могут быть охарактеризованы следующим образом: фазе тревоги соответствует усиление углеводного обмена; в фазу резистентности происходит переключение углеводного обмена на липидный; в фазе истощения вновь усиливается углеводный обмен. Всякое стрессирующее, в том числе и хемогенное, воздействие стимулирует энергетический гомеостаз. Прекращение действия «возмущающего» фактора служит сигналом «отбоя». Однако полное восстановление прежнего уровня гомеостаза происходит не сразу, так как действие раздражителя оставляет структурный след. В условиях повторного воздействия химического агента этот след может закрепиться и привести к формированию гомеостаза на новом уровне (явление толерантности).

Экзотоксическая кома

В клинической токсикологии кома обычно рассматривается как одно из крайних проявлений токсических поражений нервной системы. Это вполне закономерно, так как чаще всего коматозные состояния развиваются при отравлении ядами, преимущественно действующими на ЦНС. В то же время необходимо иметь в виду, что нарушения функции коры полушарий головного мозга, подкорковых образований и ствола мозга, приводящие к расстройствам сознания, могут иметь различное происхождение. При этом основное значение имеют следующие факторы [Боголепов Н. К. и др., 1979]:

1. Нарушения клеточного дыхания и обмена энергии в головном мозге. В их основе могут быть гипоксемия, анемия, расстройства мозгового кровообращения с вторичной клеточной гипоксией; блокада дыхательных ферментов общетоксическими ядами;

ацидоз; дефицит энергетических веществ или блокада их утилизации. Практически при всех видах комы большое значение в развитии гипоксии мозга имеют расстройства микроциркуляции. Вследствие гипоксии в клетках мозга нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, уменьшается содержание и использование АТФ и фосфокреатина, нарастает количество АДФ, молочной кислоты и аммиака.

2. Нарушения баланса электролитов с изменением клеточных потенциалов и процессов поляризации мембран нейроцитов, а также с нарушением осмотических отношений в клеточном и межклеточном пространствах. Наибольшее значение имеют расстройства обмена калия, натрия, магния и кальция обычно в сочетании с нарушением кислотно-основного равновесия (КОР).

3. Нарушения образования и выделения медиаторов в синапсах ЦНС. В их основе могут быть гормональные расстройства при эндокринных заболеваниях, а также нарушения обмена аминокислот и вторичная недостаточность клеточных ферментов и АТФ при гипоксии.

4. Изменения физических свойств и структуры головного мозга и внутричерепных образований. Патогенетическое значение имеют набухание и отек мозга и мозговых оболочек, повышение внутричерепного давления, которые усиливают нарушения гемодинамики и ликвородинамики, усугубляют гипоксию нервных клеток и угнетение их физиологической активности.

Каждый из перечисленных патогенетических факторов при отдельных видах комы может иметь ведущее значение, но при многих комах эти факторы действуют совместно и взаимообусловлены. Таким образом, непосредственной причиной ком является не основное заболевание, а связанные с ним расстройства гомеостаза (биохимические сдвиги, нарушения гемодинамики, в особенности регионарного кровообращения, и другие патологические процессы, приводящие к значительным расстройствам функции головного мозга).

В отличие от первичных ком, вызываемых наркотическими ядами, вторичные экзотоксические комы чаще всего возникают вследствие гипоксии, нарушения электролитного баланса, расстройств микроциркуляции и других видов нарушения гомеостаза. В особую группу, по-видимому, можно выделить экзотоксические комы, связанные с непосредственным вмешательством ядов в баланс медиаторов в синапсах ЦНС (ФОС и другие медиаторные яды преимущественно центрального действия).

Значительный теоретический интерес представляет исследование патогенеза коматозных состояний при воздействии ядами судорожного действия (стрихнин, столбнячный токсин, коразол, некоторые антихолинэстеразные соединения и др.). В согласии с концепцией Г. Н. Крыжановского (1976, 1980) мы склонны считать, что в этом случае основным патогенетическим фактором является формирование в ЦНС гиперреактивной детерминантной

Таблица 4

Коматозные состояния при острых отравлениях

Кома	Токсические агенты	Особенности протекания комы
Наркотическая	Препараты наркотического действия, снотворные, нейролептики, алкоголь и др.	Угнетение ЦНС в результате блокирования синаптической передачи возбуждения. Барбитураты, в отличие от средств для ингаляционного наркоза, в начальной стадии не вызывают аналгезии. При алкогольной коме — психомоторное возбуждение. Транквилизаторы (мепротан) и нейролептики (аминазин) вызывают «спокойную» кому. Для морфинной комы характерны миоз и резкое угнетение дыхания, устраняемое налорфином
Аноксическая	Гемолитические яды: мышьяковистый водород, фенилгидразин, змеиный яд, соединения свинца, серы, нитросоединения, бензол и др. Карбоксигемоглобинообразующие яды: оксид углерода. Метгемоглобинообразующие яды: нитриты. Гистотоксические яды: синильная кислота и ее соли	Аноксия вследствие уменьшения количества гемоглобина (гемолитические яды), превращения его в недействительную форму (карбоксигемоглобин, метгемоглобин) и в результате паралича тканевого дыхания (цианиды). Для «угарной» комы характерны судороги, розовая окраска слизистых; для комы, вызванной мышьяковистым водородом и другими гемолитическими ядами — гемоглобинурия, желтушность в сочетании с цианозом («кожа индейцев»), уремия (в терминальной фазе). При отравлении сероводородом кома протекает по типу «угарной», при коме, вызванной цианидами, — яркорозовая окраска кожи и слизистых, раннее появление диспноэ, быстрый фатальный исход
Гипогликемическая	Инсулин	Коматозное состояние с мышечной гипертензией, тоническими судорогами и вегетативными расстройствами (с преобладанием парасимпатикотонических симптомов). Кома купируется внутривенным введением глюкозы.

Продолжение табл. 4

Кома	Токсические агенты	Особенности протекания комы
Кома с длительными энцефалопатиями	Соединения мышьяка, тяжелых металлов, тетраэтилсвинец	Кома возникает на почве длительных токсических энцефалопатий, которые проявляются энцефалитом, судорогами, лихорадкой. Кома может быть устранена или ослаблена дитиолами (БАЛ, унитиол)
Кома с нарушением ионного баланса	Соли брома, магния	В основе лежит нарушение ионного баланса. Соли брома вытесняют хлориды и нарушают ионное равновесие. Если уровень замещения превышает $2/5$, развивается кома. Кома обратима под влиянием хлоридов. Соли магния конкурируют с соединениями кальция и нарушают ионное равновесие. Это приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран. Кома протекает по типу наркотической
Печеночная кома	Тринитротолуол, динитрофенол, дихлорэтан, тетрахлорид углерода, атофан, ПАСК и другие гепатотропные вещества	Тяжелая аутоинтоксикация вследствие выключения функции печени (гепатаргия) в результате острого токсического воздействия. Особенности комы: предшествующее психическое возбуждение, гипотермия, кровотечения, тремор конечностей, желтуха
Уремическая кома	Тяжелые металлы: ртуть, свинец, висмут, уран, хром, золото, мышьяк; антифриз, уксусная кислота и др.	Острая почечная недостаточность. Уремия. Характерный аммиачный запах выдыхаемого воздуха, миоз, миоклонические подергивания, геморрагические диатезы, гипотермия, азотемия, повышенное содержание в крови креатина и индикана. Триада симптомов: истощение, отеки, понос

структуры в ответ на глубокие нарушения синаптической передачи в различных ее отделах. При этом происходит формирование устойчивой патологической системы, деятельность которой не корректируется конечным «результатом», несмотря на наличие обратных связей и другой афферентации. Устойчивый характер судорожной активности лежит в основе патологического торможения ЦНС, которое приводит к коме.

Классификация экзотоксических ком представлена в табл. 4.

Коматозные состояния при острых отравлениях

Кома	Токсические агенты	Особенности протекания
Наркотическая	Препараты наркотического действия, снотворные, нейролептики, алкоголь и др.	Угнетение ЦНС в результате блокирования синаптической передачи возбуждения. Барбитураты, в отличие от средств для ингаляционного наркоза, в начальной стадии не вызывают аналгезии. При алкогольной коме — психомоторное возбуждение. Транквилизаторы (мепротан) и нейролептики (аминазин) вызывают «спокойную» кому. Для морфинной комы характерны миоз и резкое угнетение дыхания, устраняемое налорфином.
Аноксическая	Гемолитические яды: мышьяковистый водород, фенилгидразин, змеиный яд, соединения свинца, серы, нитросоединения, бензол и др. Карбоксигемоглобинообразующие яды: оксид углерода. Метгемоглобинообразующие яды; нитриты. Гистотоксические яды: синильная кислота и ее соли	Аноксия вследствие уменьшения количества гемоглобина (гемолитические яды), превращения его в недействительную форму (карбоксигемоглобин, метгемоглобин) и в результате паралича тканевого дыхания (цианиды). Для «угарной» комы характерны судороги, розовая окраска слизистых; для комы, вызванной мышьяковистым водородом и другими гемолитическими ядами — гемоглобинурия, желтушность в сочетании с цианозом («кожа индейцев»), уремия (в терминальной фазе). При отравлении сероводородом кома протекает по типу «угарной», при коме, вызванной цианидами, — яркорозовая окраска кожи и слизистых, раннее появление диспноэ, быстрый фатальный исход.
Гипогликемическая	Инсулин	Коматозное состояние с мышечной гипертензией, тоническими судорогами и вегетативными расстройствами (с преобладанием парасимпатикотонических симптомов). Кома купируется внутривенным введением глюкозы.

Кома	Токсические агенты	Особенности протекания комы
Кома с длительными энцефалопатиями	Соединения мышьяка, тяжелых металлов, тетраэтилсвинец	Кома возникает на почве длительных токсических энцефалопатий, которые проявляются энцефалитом, судорогами, лихорадкой. Кома может быть устранена или ослаблена дитиолами (БАЛ, унитиол)
Кома с нарушением ионного баланса	Соли брома, магния	В основе лежит нарушение ионного баланса. Соли брома вытесняют хлориды и нарушают ионное равновесие. Если уровень замещения превышает $\frac{2}{5}$, развивается кома. Кома обратима под влиянием хлоридов. Соли магния конкурируют с соединениями кальция и нарушают ионное равновесие. Это приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран. Кома протекает по типу наркотической
Печеночная кома	Тринитротолуол, динитрофенол, дихлорэтан, тетрахлорид углерода, атофан, ПАСК и другие гепатотропные вещества	Тяжелая аутоинтоксикация вследствие выключения функции печени (гепатаргия) в результате острого токсического воздействия. Особенности комы: предшествующее психическое возбуждение, гипотермия, кровотечения, тремор конечностей, желтуха
Уремическая кома	Тяжелые металлы: ртуть, свинец, висмут, уран, хром, золото, мышьяк; антифриз, уксусная кислота и др.	Острая почечная недостаточность. Уремия. Характерный аммиачный запах выдыхаемого воздуха, миоз, миоклонические подергивания, геморрагические диатезы, гипотермия, азотемия, повышенное содержание в крови креатина и индикана. Триада симптомов: истощение, отеки, понос

структуры в ответ на глубокие нарушения синаптической передачи в различных ее отделах. При этом происходит формирование устойчивой патологической системы, деятельность которой не корректируется конечным «результатом», несмотря на наличие обратных связей и другой афферентации. Устойчивый характер судорожной активности лежит в основе патологического торможения ЦНС, которое приводит к коме.

Классификация экзотоксических ком представлена в табл. 4.

В основе патогенеза экзотоксической комы лежат глубокие изменения внутриклеточного метаболизма, затрагивающие, прежде всего, энергетический обмен. Наркотические средства снижают потребление кислорода и глюкозы тканью мозга; барбитураты нарушают окислительное фосфорилирование, блокируют синтез АТФ, ингибируют окисление глюкозы и нарушают образование и деградацию ацетилхолина; динитрофенол избирательно тормозит окислительное фосфорилирование и т. д. Эти и другие биохимические механизмы, безусловно, являются общими механизмами токсичности и должны рассматриваться наряду с другими факторами (нарушение микроциркуляции, аноксические изменения нейронов и др.) в плане изучения проблемы коматозных состояний.

Наряду с шоком к числу характерных форм острой сердечно-сосудистой недостаточности относится коллапс — внезапное развитие недостаточности кровообращения. Первичный токсический коллапс наблюдается преимущественно при воздействии кардиотоксических ядов, к которым относятся, в частности, сердечные гликозиды, аконит, чемерица, хинин (хинидин), обзидан и др. Кроме того, коллапс может быть вызван трициклическими антидепрессантами, окситоцином, солями бария и калия. Правда, токсическая доза последнего довольно высокая — 15 г для человека при приеме внутрь. Наибольшую опасность представляет аритмогенный эффект. Он приводит к быстрому развитию синдрома «малого выброса», характеризующегося быстрым снижением сердечного выброса и объема кровотока в организме с появлением малого частого пульса, бледностью кожных покровов, падением артериального давления. Причиной вторичного коллапса, особенно в позднем периоде, является развитие дистрофического процесса в миокарде вследствие пневмонии, печеночно-почечной недостаточности и других осложнений. Он может развиваться при отравлении большинством известных ядов. На практике первичный токсический коллапс встречается довольно редко. Чаще имеет место «кардиогенный шок».

Токсические нарушения физико-химического гомеостаза

Понятие «физико-химический гомеостаз» вошло в специальную литературу сравнительно недавно. Оно включает следующие виды гомеостаза: газовый, кислотно-основной, осмотический и калиевый. Необходимо сразу оговориться, что применительно к токсикологии наиболее изученными являются нарушения газового и в меньшей степени — кислотно-основного гомеостаза. Что касается калиевого и особенно осмотического гомеостаза, то сведения об их нарушении очень скудны, однако это не дает нам права обойти их молчанием, так как хорошо известно, что нарушение любого вида гомеостаза может играть важную роль в патогенезе отравлений.

Нарушения газового гомеостаза. Нарушения газового гомеостаза чаще всего могут происходить в результате нарушения внешнего дыхания. Современная классификация подразделяет нарушения внешнего дыхания в острой химической патологии на три клинические формы: невrogenную, аспирационно-обтурационную и легочную. Некоторые авторы для наиболее агрессивных газообразных веществ (хлор, сульфиды, пары концентрированных неорганических кислот и др.) выделяют особую клиническую форму легочной патологии — «токсикопульмопатию» — и относят ее к токсико-пульмональному типу шоковых состояний [Монов А., 1982].

Поскольку в основе патогенеза всех перечисленных состояний лежит гипоксическая гипоксия, указанная классификация построена по клинико-патогенетическому принципу (табл. 5).

Наибольший теоретический интерес для клинической патологии представляет невrogenная форма нарушения дыхания. Невrogenная форма нарушения дыхания целиком зависит от того, на какое звено регуляции дыхательного центра оказывает влияние токсическое вещество. Многообразие подобных влияний можно легко представить, взглянув на схему 12, на которой представлены различные каналы регуляции дыхательного центра [Лосев Н. И., Войнов В. А., 1981]. Так, курареподобные вещества будут оказывать блокирующее влияние на дыхательные мышцы; мускарин и другие холинергические препараты — на афферентацию по вагусным волокнам; нейролептики — на бульбоспинальный тракт; морфин и другие опиаты — на дыхательный центр и т. д. Рассматривая точку приложения действия указанных веществ (а их количество может быть значительно увеличено) на основные каналы регуляции дыхательного центра, не следует забывать о том, что каналы эти лишь модулируют ритмическую активность центра, а приоритет остается за газовым составом крови. В нормальных условиях углекислота и кислород являются, безусловно, доминирующими факторами в системе регуляции дыхания и определяют величину объема легочной вентиляции. Однако конкретная физиологическая организация системы регуляции дыхания по параметрам газового гомеостаза значительно сложнее и окончательно еще не установлена. Ясно, что в этой организации очень важным и, возможно, единственным звеном, реагирующим на уменьшение P_{aO_2} и некоторые экзогенные гипоксические факторы, являются хеморецепторы каротидных и аортальных рефлексогенных зон. Это доказывается тем, что после денервации последних вдыхание газовых смесей с низким содержанием кислорода не приводит к усилению деятельности дыхательного центра. Здесь уместно напомнить классические работы С. В. Аничкова и М. Л. Беленького, показавших, что, помимо системы, чувствительной к тканевой гипоксии, в каротидном клубочке имеется система, чувствительная к холинергическим веществам (никотиноподобного действия), которые могут быть использованы как

Клинико-патогенетическая классификация гипоксических состояний при острых отравлениях [Лужников Е. А., 1982]

	Клинические формы нарушений внешнего дыхания при гипоксической гипоксии*			Прочие виды гипоксии: транспортная, циркуляторная, тканевая (13,9 %)
	нейрогенная (11,9 %)	аспирационно-обтурационная (34,6 %)	легочная (39,6 %)	
Патогенез	Нарушение нервной регуляции акта дыхания: 1) угнетение деятельности дыхательного центра; 2) нарушение функции дыхательных мышц	Нарушение проходимости дыхательных путей, «механическая асфиксия», экзогенная аспирация, регургитация, бронхорея, отек гортани, парез фарингеальных мышц и надгортанника, бронхоларингоспазм, западение языка	Патологические процессы в легких: пневмония, ателектаз, токсический отек легких, гемодинамический отек легких, «влажные легкие», «шоковое легкое»	Образование патологических форм гемоглобина (метгемоглобин, карбоксигемоглобин), внутрисосудистый гемолиз, экзотоксический шок, блокирование тканевых дыхательных ферментов
Клиника	Аритмия дыхания, судороги, снижение дыхательной экскурсии грудной клетки	Цианоз, акроцианоз, инспираторная одышка, хрипы в легких	Цианоз, одышка, хрипы в легких	Цианоз, акроцианоз, гемоколлапс
Диагностика	Спирография, определение МОД, КОС	Спирография, МОД, КОС, аускультация легких	МОД, КОС, рентгенография, гемодинамические показатели: ЦВД, ОЦК	Токсикологические пробы, гемодинамические показатели, КОС
Лечение	Туалет дыхательных путей, интубация, аппаратное дыхание, специфическая терапия	Туалет дыхательных путей, интубация, трахеостомия	Антибиотики, диуретики, гормоны, гепарин, кислород	Специфическая терапия, восстановление ОЦК, ЦВД, гипербарическая оксигенация

* В 45 % случаев различных отравлений отмечается «смешанная» форма гипоксической гипоксии.

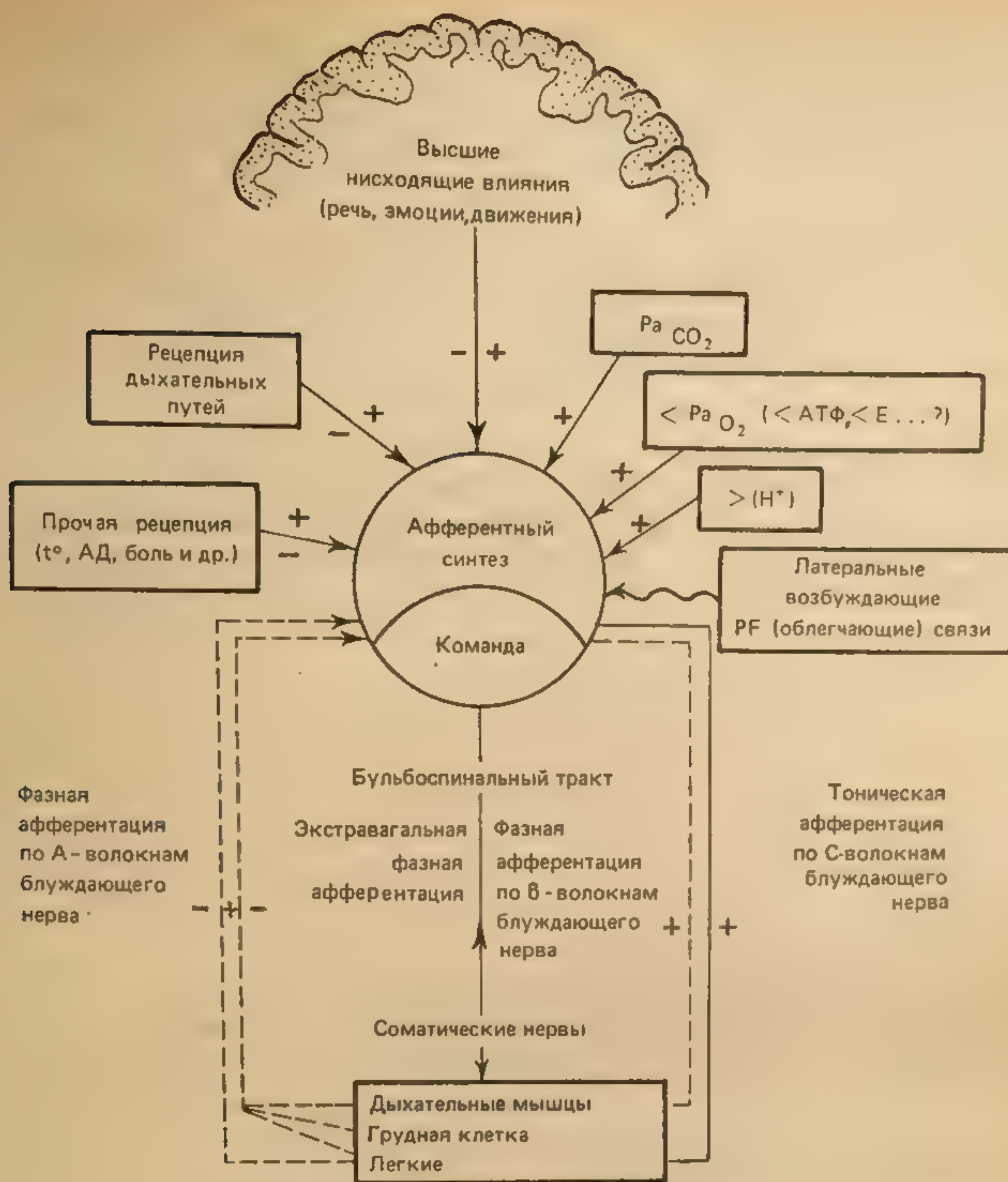


Схема 12. Каналы регуляции дыхательного центра.
Объяснения в тексте [Лосев Н. И., Войнов В. А., 1981].

стимуляторы дыхания в условиях тканевой гипоксии. Однако тот факт, что ацидоз сам по себе может выступать в качестве гипоксического фактора, должен учитываться при изучении патогенеза нарушений дыхания в химической патологии.

Нарушения осмотического гомеостаза. Осмотическое давление крови относится к числу наиболее жестко гомеостазированных параметров внутренней среды организма, поэтому его изменения в острой химической патологии встречаются относительно редко. Однако нужно иметь в виду и другое — малую изученность этого вопроса, что ограничивает наши возможности по его обсуждению в данном разделе. Пока что мы располагаем немногими примерами нарушения осмотического гомеостаза в острой химической патологии, но они свидетельствуют о существенном влиянии осмотических сдвигов на патогенез отравлений некоторыми токсическими агентами.

В поддержании осмотического (водно-солевого) гомеостаза принято выделять три звена: поступление воды и солей в организм, перераспределение их между вне- и внутриклеточными секторами и их элиминация. В интеграции всех звеньев осмотического гомеостаза главная роль принадлежит нейроэндокринной регуляции, которая, как мы уже отмечали, является химически уязвимым звеном в осуществлении регуляторных механизмов. Одно из основных звеньев водно-солевого обмена составляют поступления воды и натрия в организм. Для экспериментальной токсикологии, наряду с изучением роли ренин-ангиотензиновой системы и осморецепторов, определенный интерес представляет изучение влияния поведенческих реакций в поддержании осмотического гомеостаза. Так, в опытах на собаках, подвергшихся перегреванию, было установлено, что животные инстинктивно выбирают для питья из предложенных солевых растворов тот, которого не хватает в организме [Аркинд М. В., Уголев А. М., 1965]. Торможение калий-натриевого насоса строфантином, приводящее к увеличению содержания натрия в клетке и снижению его внеклеточной концентрации, резко снижало потребление натрия и повышало калиевый «аппетит». В то же время альдостерон усиливал выведение натрия из клеток и поступление в них калия.

Сдвиги натриевого равновесия при отдельных видах химической патологии могут иметь и значительно более серьезное значение. Особенно это касается острой почечной недостаточности, при которой нарушения водно-электролитного обмена выступают в качестве самостоятельного синдрома. Происходит массивный выход ионов калия из клетки в кровь (гиперкалиемия) и обратное поступление ионов натрия в клетки (гипонатриемия). Наиболее высокая степень гиперкалиемии отмечается при явлениях гемолиза или миолиза. Когда процесс накопления воды превышает уровень электролитов, развивается явление гипергидратации, обычно сопровождающееся падением осмотического давления плазмы. Возникает отек легких («влажные легкие»), а иногда и мозга. Среди патогенетических механизмов гипергидратации, возникающей при почечной недостаточности, наряду с олигурией, следует также упомянуть повышение проницаемости капилляров и гипопроотеинемию. Последняя обычно связана с сопутствующим поражением печени (см. гепаторенальный синдром).

Нарушения кислотно-основного гомеостаза. КОР является одним из наиболее важных и стабильных параметров внутренней среды организма, определяющих направленность и интенсивность окислительно-восстановительных реакций, процессы расщепления и синтеза белка, гликолиз и окисление углеводов, жиров, активность ферментов, чувствительность рецепторов, проницаемость мембран и т. д., не говоря уже о том, что изменение соотношения водородных и гидроксильных ионов может непосредственно сказываться на функции многих органов и систем.

Поддержание кислотно-основного гомеостаза обеспечивается в первую очередь физико-химическими регуляторными механизмами крови, включающими три буферные системы: карбонатную, фосфатную и белковую (в основном, гемоглобин). Определенную роль играют также буферные системы тканей (карбонатная и фосфатная), которые, кроме участия в регуляции рН крови, поддерживают постоянство внутриклеточного рН. Именно в тканях (печень, почки, мышцы) происходят обменные гомеостатические процессы, обеспечивающие на клеточном уровне детоксикацию эндогенных продуктов метаболизма и ксенобиотиков.

Физико-химические регуляторные механизмы, осуществляемые на различных уровнях, являются как бы первым звеном поддержания КОР. Роль второго звена исполняют физиологические регуляторные механизмы, осуществляемые главным образом в легких и в почках. Первые выводят избыток углекислого газа, вторые выполняют кислотовыделительную функцию, в которой в норме сбалансированы два процесса: ацидогенез (обеспечивает выделение преимущественно анионов карбонатного и фосфатного буферов, а также анионов слабых органических кислот) и аммонийногенез (обеспечивает выведение кислот и предохраняет от снижения рН мочи менее критического уровня).

Даже эти краткие сведения о физиологических механизмах кислотно-основного гомеостаза достаточны для того, чтобы представить возможности его нарушения под воздействием химических агентов. При этом нужно исходить из современной классификации нарушений КОР [Лосев Н. И., Войнов В. А., 1981].

Для поддержания КОР важное значение имеет калиевый гомеостаз. Гипокальциемия сопровождается увеличением аммонийногенеза и соответственно повышением рН мочи; при этом увеличивается активность ферментов, участвующих в аммонийногенезе [Таупен R., 1977]. Снижение уровня калия ниже 1,5 ммоль/л приводит к параличу дыхательных мышц, причем диафрагма оказывается более устойчивой к калиевому дефициту. Этот феномен должен учитываться при оценке нервно-мышечных эффектов токсических веществ. Расстройства функции сердечно-сосудистой системы при недостатке калия хорошо изучены, поэтому нет необходимости на них подробно останавливаться. Отметим лишь, что они могут проявляться и при токсических кардиопатиях. Согласно клиническим данным, для лечения аритмий, вызванных сердечными гликозидами, целесообразно использовать препараты, действие которых направлено на удержание внутриклеточного калия, в частности гипертонический раствор NaCl с инсулином. Вместе с тем нужно иметь в виду, что калий сам по себе в дозе 15 г (при приеме внутрь) оказывает кардиотоксическое действие.

Токсические гипоксии

Непосредственной причиной смерти при острых отравлениях, как правило, является развитие гипоксии. Каким бы ни было первичное токсическое повреждение, оно рано или поздно приводит к нарушению жизненно важных функций организма, среди которых на первом месте стоит обеспечение энергетического обмена субстратами и, прежде всего, кислородом.

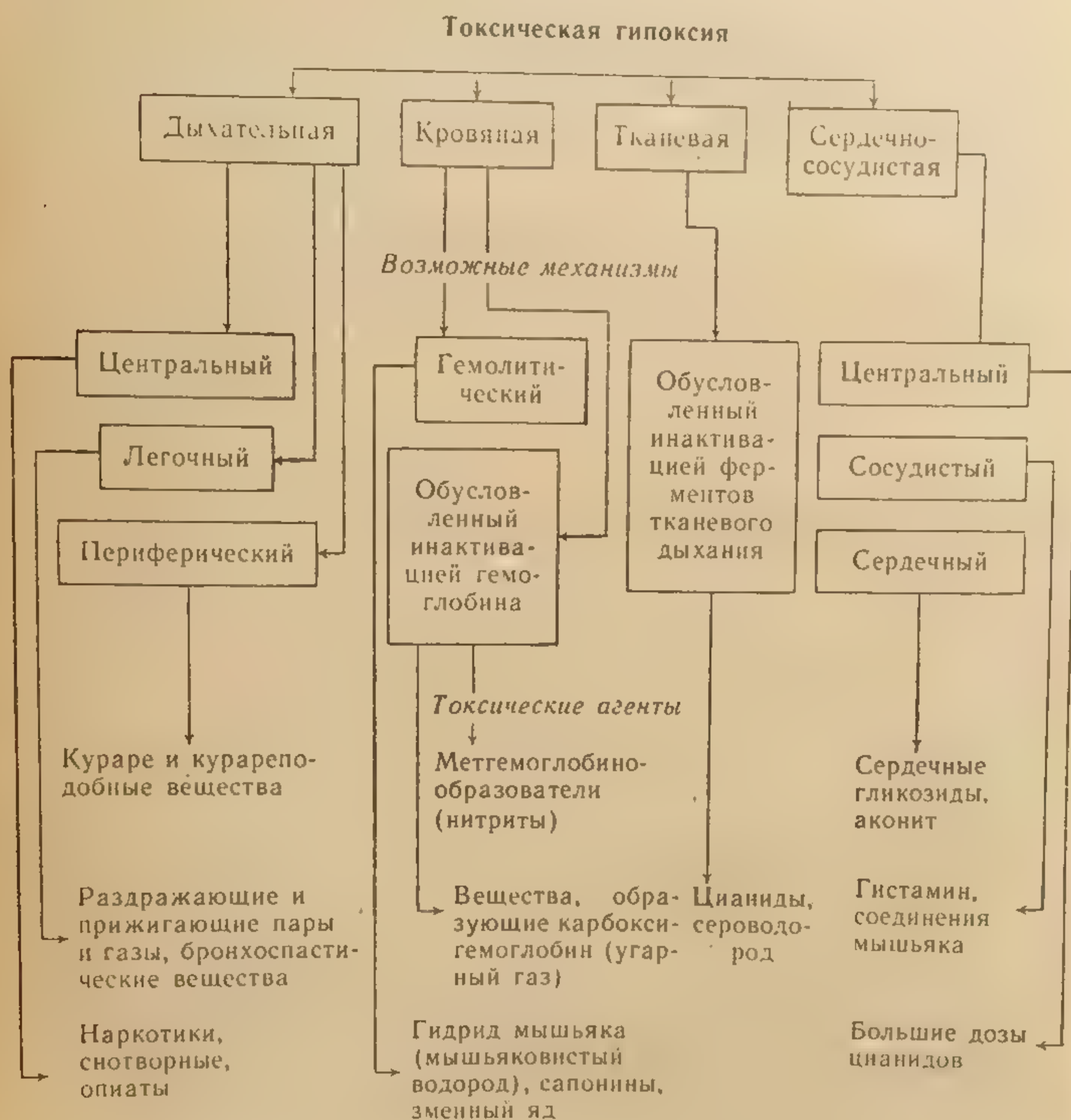


Схема 13. Виды токсических гипоксий.

В зависимости от механизма повреждения системы транспорта кислорода принято различать 4 вида токсических гипоксий (схема 13):

1. Гипоксическая (дыхательная) гипоксия — нарушение оксигенации крови в легких вследствие снижения альвеолярной вентиляции (гиповентиляция), нарушений равномерности вентиляции, затруднений диффузии газов через альвеолярно-капиллярный барьер, шунтирования венозной крови при перфузии не-вентилируемых альвеол (нарушение вентиляционно-перфузионных отношений).

2. Гемическая (кровяная) гипоксия — снижение кислородной емкости крови вследствие уменьшения количества эритроцитов (например, из-за гемолиза), снижения способности гемоглобина связывать кислород в легких или отдавать его в тканях.

3. Циркуляторная (сердечно-сосудистая) гипоксия — несоответствие кровотока потребностям тканей в кислороде из-за недостаточности деятельности сердца, снижения тонуса сосудов или нарушений микроциркуляции.

4. Гистотоксическая (тканевая) гипоксия — неспособность тканей эффективно использовать кислород из-за отсутствия субстратов окисления или торможения ключевых ферментов.

Рассмотрение различных видов гипоксий необходимо для уточнения особенностей патогенеза отравления различными ядами, прежде всего потому, что каждый вид гипоксий требует проведения специальных лечебных мероприятий. На практике, однако, бывает трудно выделить какой-либо один тип гипоксии, так как чаще всего к одному типу присоединяются другие. Так, дыхательная и гемическая гипоксии вначале компенсируются увеличением сердечной деятельности, но затем, когда компенсаторные возможности оказываются исчерпанными, развивается циркуляторная гипоксия. В свою очередь, первичная циркуляторная недостаточность может приводить к гипоксическим нарушениям деятельности дыхательного центра или отеку легких, т. е. развитию дыхательной гипоксии. Нарушение метаболизма тканей из-за недостатка кислорода сопровождается поступлением в кровь недоокисленных продуктов, прежде всего молочной кислоты. В результате возникает метаболический ацидоз, к которому при нарушениях легочной вентиляции присоединяется газовый ацидоз, обусловленный задержкой углекислого газа. Ацидоз, сдвигая кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, снижает сродство гемоглобина к кислороду и может вызвать присоединение гемической гипоксии. Понятно, что первичная тканевая (гистотоксическая) гипоксия, нарушая жизненно важные функции, быстро приводит к развитию дыхательной и циркуляторной недостаточности. Так в организме возникают «порочные круги» гипоксии, приводящие, в конечном итоге, к смерти.

Патогенетические механизмы токсических нарушений системы транспорта кислорода могут быть классифицированы следующим образом:

I. Гипоксическая гипоксия возникает в результате недостаточности внешнего дыхания по различным причинам:

1) угнетающее действие ядов на дыхательный центр (наркотики, снотворные, седативные средства, наркотические анальгетики), на проведение нервных импульсов к дыхательной мускулатуре (миорелаксанты: тубокурарин, дитилин; ботулинический токсин, яд кобры, тетродотоксин, сакситоксин); в этих случаях развивается первичная гиповентиляция с выраженной гипоксемией, гиперкапнией и дыхательным ацидозом [Borison N., 1980];

2) нарушение легочной вентиляции, возникающее рефлекторно при раздражении чувствительных нервных окончаний в дыхательных путях (раздражающие и прижигающие аэрозоли и газы). В зависимости от локализации раздражающего действия веществ наблюдаются те или иные нарушения легочной вентиляции: раздражение рецепторов верхних дыхательных путей вызывает рефлекторную остановку дыхания (сернистый газ, аммиак); раздражение рецепторов гортани и трахеи — кашель, ларингоспазм; раздражение рецепторов бронхов, особенно мелких, рефлекторно учащает дыхание, делает его поверхностным (одышка) и сопровождается бронхоспазмом, гиперсекрецией и отеком слизистой, что увеличивает сопротивление дыхательных путей; раздражающее действие на альвеолы вызывает нарушения аэрогематического барьера (повышение проницаемости легочных капилляров, интерстициальный отек и отек альвеолярной мембраны) или полное выключение вентиляции части альвеол (отек легких), что приводит к уменьшению дыхательной поверхности, ограничивает газообмен в легких [Douglas R., 1980];

3) увеличение сопротивления воздухоносных путей, вызванное высвобождением под действием ядов эндогенных медиаторов (антихолинэстеразные вещества и др.) или прямым возбуждающим действием токсических агентов на рецепторы гладкой мускулатуры и желез (холиномиметики, гистамин); сюда можно отнести бронхоконстрикцию, возникающую при общем возбуждении ЦНС, в том числе центра блуждающего нерва, под действием судорожных агентов;

4) нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, возникающее при угнетающем действии ядов на механизм гипоксической вазоконстрикции в малом круге кровообращения. Этот механизм в нормальных условиях уменьшает приток крови к плохо вентилируемым альвеолам. Токсические вещества, расширяющие артерии малого круга (м-холиномиметики, антихолинэстеразные вещества, β -адреномиметики, спазмолитики, нитриты) противодействуют гипоксической вазоконстрикции, способствуют притоку крови к невентилируемым альвеолам и, таким образом, приводят к образованию функционального альвеолярного шунта [Bevan R., Su C., 1980].

Выраженность гипоксемии при этом определяется количеством невентилируемых альвеол, т. е. степенью неравномерности легочной вентиляции [Orchard C., 1983].

Сл
зионн
в дей
требу
терап
венти
венозн
лируем
ностью
влияни
крови.
ным ра
ная ги
крови.

II.

кровью
емкости
крови и

Сни

токсиче
глобина
подчерк
сопрово
глобина
роду, а
при нас
циации
щеплени
родное
больше,
остаточ
выражен
Smith R
в эритро
лении са
кривой
тканей д

Для

содержа
развитие

III. Ц

обращен
и тканей
шениями
ными гл
при пере
Снижени
шения ри

Следует подчеркнуть, что нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, хотя его и относят к дыхательной гипоксии, в действительности является циркуляторным расстройством, требующим иных лечебных воздействий. Например, кислородная терапия в этом случае будет малоэффективной, поскольку в не-вентилируемые альвеолы кислород поступать не будет и примесь венозной крови не уменьшится. Кровь, омывающая хорошо вентилируемые альвеолы, насыщается кислородом практически полностью, поэтому увеличение P_{aO_2} здесь не окажет существенного влияния на содержание кислорода в смешанной артериальной крови. Изложенное выше, по нашему мнению, делает целесообразным разделение гипоксической гипоксии на два вида: 1) дыхательная гипоксия и 2) гипоксия из-за альвеолярного шунтирования крови.

II. Гипоксия, вызванная нарушением транспорта кислорода кровью, может быть обусловлена или снижением кислородной емкости крови (гемическая гипоксия), или уменьшением притока крови к тканям (циркуляторная гипоксия).

Снижение кислородной емкости крови может быть следствием токсической анемии (гемолитические яды) и инактивации гемоглобина (метгемоглобинообразователи, окись углерода). Важно подчеркнуть, что связывание или окисление части атомов железа сопровождается конформационными изменениями молекулы гемоглобина, увеличивающими сродство оставшихся гемов к кислороду, аналогично тому, что происходит в нормальных условиях при насыщении гемоглобина кислородом. При этом кривая диссоциации недонасыщенного оксигемоглобина сдвигается влево, отщепление кислорода в тканях затрудняется. В результате кислородное голодание тканей при 50 % карбоксигемоглобинемии будет больше, чем при 50 % анемии. Сдвиг влево кривой диссоциации остаточного оксигемоглобина при отравлении окисью углерода выражен сильнее, чем при образовании метгемоглобина [Norton J., Smith R., 1980]. Снижение содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, которое наблюдается при гипофосфатемии, отравлении салицилатами, цианидами и др., приводит к левому сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина и ухудшает оксигенацию тканей даже при нормальной кислородной емкости крови.

Для гемической гипоксии характерно сочетание сниженного содержания кислорода в артериальной крови с нормальным P_{aO_2} , развитие метаболического ацидоза, гипокапнии.

III. Циркуляторная гипоксия возникает при нарушениях кровообращения, вызывающих недостаточное кровоснабжение органов и тканей. Различают циркуляторную гипоксию, связанную с нарушениями деятельности сердца (например, при отравлении сердечными гликозидами) и нарушениями тонуса сосудов (например, при передозировке адрено- и ганглиоблокирующих средств). Снижение сократительной способности сердечной мышцы, нарушения ритма сокращений приводят к снижению минутного объема

сердца, падению системного артериального давления и гипоперфузии тканей. Падение тонуса сосудов, обусловленное нарушениями нейрогуморальной регуляции или парезом сосудов в результате прямого действия ядов на сосуды (например, бактериальных токсинов), приводит к чрезмерному увеличению емкости сосудистого русла, застою крови на периферии, снижению объема циркулирующей крови, нарушениям реологических свойств крови, расстройствам микроциркуляции. Циркуляторная гипоксия сопровождается увеличением артериовенозной разницы по кислороду и метаболическим ацидозом.

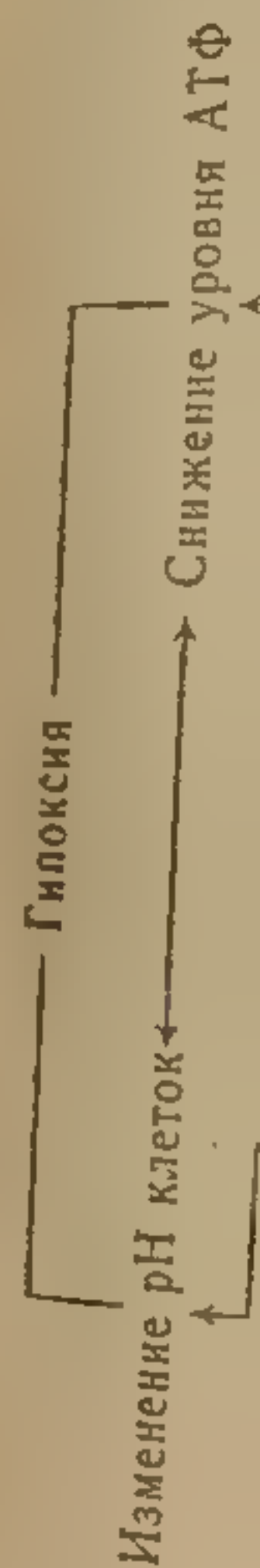
IV. Тканевая (гистотоксическая) гипоксия возникает при нарушении под действием токсических веществ способности эффективно использовать кислород в процессах биологического окисления. Утилизация кислорода клетками может нарушаться различными ингибиторами энергетического обмена (цианиды, структурные аналоги естественных субстратов, сульфиды, арсениты, барбитураты, соли тяжелых металлов, люизит и др.), агентами, вызывающими разобщение процессов окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий (2,4-динитрофенол, дикумарин, пентахлорфенол, тироксин и др.), веществами, повышающими проницаемость мембранных структур клетки, инициирующими процессы свободно-радикального окисления с участием кислорода, и другими путями [Bridges J. et al., 1983].

Тканевая гипоксия часто возникает вторично в результате снижения P_{aO_2} в тканях (другие виды гипоксии) или, напротив, в условиях гипероксии (токсическое действие кислорода). Каким бы ни было первичное повреждающее действие яда на клетки, оно, в конечном счете, приводит к повреждению клеточных мембран, нарушению функции пораженных органов и тканей и их гибели (схема 14).

Как указывалось в начале данного раздела, отдельные типы гипоксии в изолированном виде встречаются редко. Как правило, токсические агенты нарушают систему транспорта кислорода сразу в нескольких звеньях. Примером этого может служить развитие гипоксии при остром отравлении ФОС — ингибиторами АХЭ, фермента, обеспечивающего быстрый гидролиз ацетилхолина в синаптической щели и, таким образом, ограничивающего действие медиатора на постсинаптические рецепторы.

Патогенез острых смертельных отравлений ФОС можно разделить на три этапа:

1. Период нарастания признаков возбуждения м- и н-холинорецепторов. Он характеризуется постепенным усилением симптомов возбуждения блуждающего нерва: увеличение сопротивления дыхательных путей (бронхоспазм, усиление секреции бронхиальных желез) и брадикардия. Данные нарушения регуляции нивелируются компенсаторным увеличением минутного объема дыхания и ростом периферического сопротивления сосудов. Однако увеличение потребления кислорода дыхательной мускулатурой не



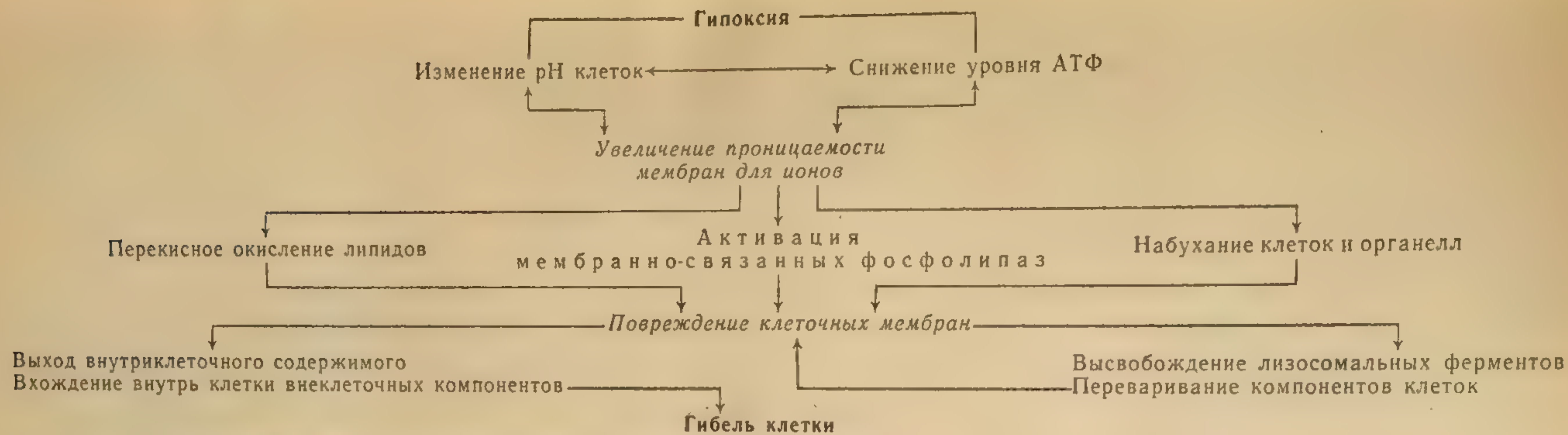
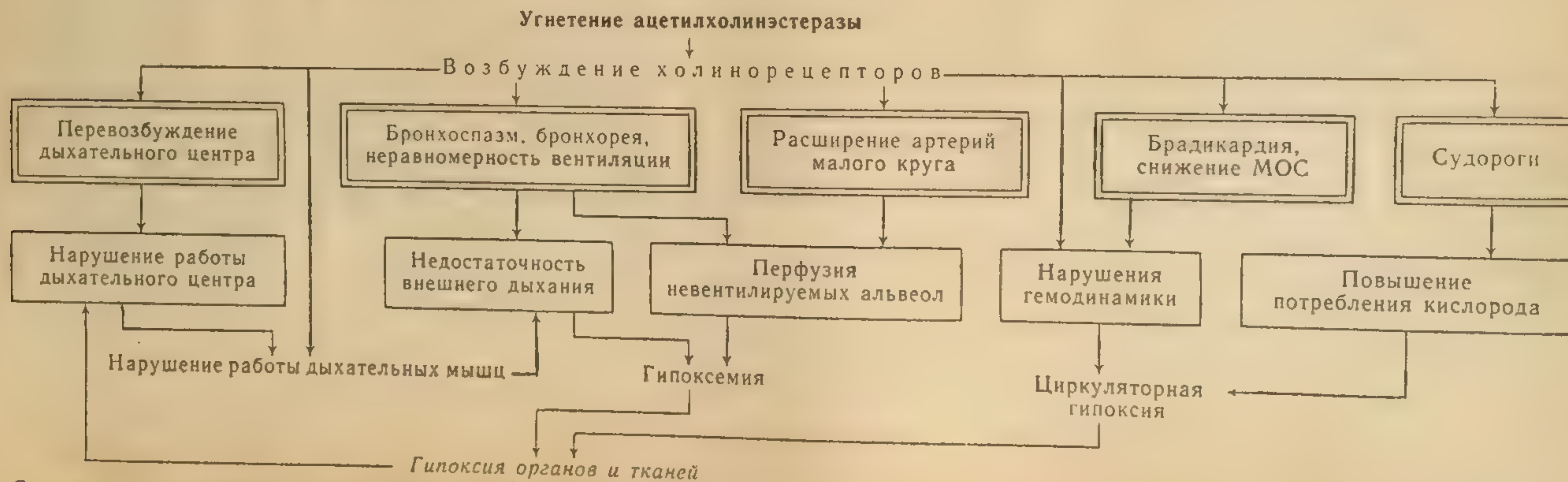


Схема 14. Нарушение жизнедеятельности клеток при тканевой гипоксии.



69 Схема 15. Развитие гипоксии при остром смертельном отравлении ФОС.

обеспечивается соответствующим увеличением притока крови (отсутствие увеличения минутного объема сердца), в результате чего возникают первые признаки циркуляторной гипоксии: увеличение экстракции кислорода в тканях и рост артериовенозной разницы по кислороду. Недонасыщение венозной крови кислородом компенсируется увеличением легочной вентиляции, в результате чего обеспечивается хорошее насыщение артериальной крови кислородом, полная дыхательная компенсация первых признаков метаболического ацидоза. Таким образом, начальный период интоксикации характеризуется нарастанием напряжения компенсаторных механизмов системы транспорта кислорода и может быть квалифицирован как скрытая дыхательная недостаточность [Низовцев В. П., 1978].

2. Период тяжелых проявлений интоксикации наступает по мере угнетения синаптической АХЭ и характеризуется резко выраженным возбуждением холинореактивных систем, обструкцией воздухоносных путей из-за нарастающего бронхоспазма и бронхореи, выраженной брадикардией и снижением минутного объема сердца, резким преобладанием процессов возбуждения в ЦНС (судороги). Характерной особенностью интоксикации является параллельное нарастание циркуляторной гипоксии и снижение функциональных резервов дыхательной системы, все более и более уменьшающее возможность компенсации кислородного долга. Тем временем нарастающая нагрузка на дыхательную мускулатуру и присоединившиеся судороги увеличивают потребность организма в кислороде. Возникающий встречный процесс — снижение доставки кислорода к тканям и увеличение его потребления в тканях — приводит к резкому снижению содержания кислорода в венозной крови и неспособности дыхательной системы обеспечить достаточное ее насыщение кислородом в легких [Лычакова Л. Н., Саноцкий В. И., 1984]. Возникает срыв компенсации — гипоксическая гипоксия с некомпенсированным метаболическим ацидозом (схема 15). Замыкается гипоксический порочный круг.

3. По мере развития гипоксии органов и тканей интоксикация начинает приобретать новые, неспецифические черты. В результате истощения энергетических ресурсов клеток, внутриклеточного ацидоза возрастает проницаемость плазматических мембран для ионов, активируются мембраносвязанные фосфолипазы, процессы перекисного окисления липидов, что, в конечном счете, приводит к нарушению функций митохондрий и развитию тканевой (гистотоксической) гипоксии.

Ацидоз возникает в начале отравления как следствие циркуляторной гипоксии и является важным компенсаторным механизмом, увеличивающим экстракцию кислорода в тканях путем снижения сродства гемоглобина к кислороду [Gain S., Adam R., 1983]. Однако по мере углубления дыхательной недостаточности P_{aO_2} альвеолярного воздуха снижается до уровня, попадающего на

крутую
насыщ
гемиче

Так
как вз
ся пар
принци
ному
проявл

Ада
токсич
цессы,
ся в ре
В данн
процес

Объ
ции к п

А

В
дь

Рефлек
щение д
экскур
ние дыха
лизация
альвеол
ние ал
вентиля

реализу
однако
симости
реакция
ством и

крутую нисходящую часть кривой диссоциации, в результате чего насыщение крови кислородом быстро снижается, развивается гемическая гипоксия, ускоряющая наступление смерти.

Таким образом, на примере отравления ФОС можно показать, как взаимодействующие патологические процессы, развивающиеся параллельно или последовательно, усиливают друг друга по принципу положительной обратной связи, приводя к лавинообразному нарастанию специфических, а затем и неспецифических, проявлений действия яда.

Адаптация к гипоксии. При обсуждении общих механизмов токсичности нельзя исключить из сферы изучаемых явлений процессы, направленные на приспособление организма к изменившимся в результате химического воздействия условиям существования. В данном разделе нам представляется уместным рассмотреть эти процессы на примере адаптации к гипоксии.

Обычно выделяют четыре взаимосвязанных механизма адаптации к гипоксии (табл. 6). Все эти механизмы в той или иной мере

Таблица 6

Адаптивные и компенсаторные реакции при токсических гипоксиях

В системе дыхания	В системе кровообращения	В системе крови	В тканевых системах
Рефлекторное учащение дыхательных экскурсий, углубление дыхания, мобилизация резервных альвеол (увеличение альвеолярной вентиляции)	Учащение сердечных сокращений, увеличение массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо, увеличение венозного притока и ОЦК, улучшение микроциркуляции в жизненно важных органах, обусловленное рефлекторными реакциями с барорецепторов сосудистого русла и общими нейрогуморальными сдвигами	Усиление диссоциации оксигемоглобина в тканях в связи с развивающимся в тканях ацидозом, увеличение содержания миоглобина, играющего роль резерва кислорода. Повышение кислородной емкости крови (поступление в кровоток эритроцитов из костного мозга, активация эритропоэза)	Усиление продукции глюкокортикоидов, которые стабилизируют мембраны лизосом и активируют некоторые ферменты дыхательной цепи. Увеличение сопряженности окисления и фосфорилирования, а также анаэробного синтеза (активация гликолиза). Возрастающее количество митохондрий (развитие стойкой адаптации)

реализуются при отравлениях, особенно в начальной их фазе, однако доля участия каждого из них может различаться в зависимости от типа, степени и продолжительности гипоксии. Так, реакция на кратковременную гипоксию осуществляется посредством имеющихся в организме физиологических механизмов. Она

может быть отнесена к реакциям немедленного типа. Для адаптации к продолжительной гипоксии организму необходимы дополнительные ресурсы, которые мобилизуются в результате активации генетического аппарата, регулирующего синтез белков митохондрий. Важное место среди приспособительных механизмов занимают системы транспорта кислорода — дыхательная, сердечно-сосудистая, а также системы крови и тканевые системы утилизации кислорода.

Адаптация к гипоксии в условиях интоксикации является, пожалуй, самым важным видом адаптации, поскольку она обеспечивает приспособление организма к существованию при пониженном содержании кислорода или при невозможности утилизации имеющегося в достаточных количествах кислорода, т. е. непосредственно связана с функционированием одной из самых важных систем поддержания гомеостаза — системы дыхания.

Как видно из данных таблицы, адаптация к дыхательной гипоксии реализуется путем включения ряда рефлекторных механизмов (учащение дыхания, увеличение работы сердца и другие симптомы), которые обычно приписываются действию яда без оговорок, что они носят приспособительный характер и направлены на «борьбу организма за кислород». В условиях хронической интоксикации подобные сдвиги наиболее характерны для начального периода (фаза первичных реакций), когда происходит общая адаптивная перестройка организма (функциональная активация биохимических систем детоксикации, повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и щитовидной железы). Во второй фазе (развитие привыкания) адаптивные механизмы позволяют установить гомеостаз на уровне, обеспечивающем необходимую резистентность к повторным воздействиям яда. Однако в дальнейшем, в фазе выраженной интоксикации, может наступить срыв привыкания, которому предшествует период напряжения адаптивных процессов [Люблина Е. И., Минкина Н. А., 1976].

При прекращении действия яда этот период может закончиться выздоровлением. Если же контакт с ядом продолжается и напряжение сохраняется, то чаще всего наступает срыв адаптации, свидетельствующий о переходе процесса в стадию компенсированной патологии [Саноцкий И. В., 1980].

Об участии физиологически активных веществ в механизмах токсического действия

Как можно было убедиться на примерах из поведенческой токсикологии, нервная система так или иначе вовлекается в действие химических соединений на различные функции организма, тонко реагируя на малейшие гомеостатические сдвиги. Исключительно важную роль в осуществлении нервного контроля и регуляции играют медиаторные системы, которые включают все элементы,

необходим
дения до
ческий к е
и т. д.). С.
себе предс
веществам
мыми извн
полагать,
к реакции
вещества»
чески акти
значение в

Участие
соединений
кратко ост

К ФАВ
деленных с
щиеся сле
происхожд
ма; 2) слу
рецептор; 3
лах клетки
или других
чайно выс
1981]. Под
жающей с
физиологич
является пр
в химическу
ными веще

Вмешате
ческих агент
основанием
различающ
ческие, гист

Вполне з
медиаторов
название «м
приложения
синаптическ
возможность в
ры и процес
его инактив
ром), что на
циях медиат

Однако в
количество с
химические в

необходимые для передачи информации, трансформации ее и доведения до исполнительного органа (синтез медиатора, специфический к его действию рецептор, фермент, разрушающий медиатор, и т. д.). С. В. Аничков в свое время справедливо заметил: «Трудно себе представить, чтобы рецепторы, чувствительные к химическим веществам, были специально предназначены для реакции с вводимыми извне химическими соединениями. Вполне естественно предполагать, что эта чувствительность эволюционно приспособлена к реакции на вырабатываемые в самом организме активные вещества». Этим веществам, получившим название «физиологически активных» (ФАВ), с каждым годом придается все большее значение в осуществлении нейрогуморальной регуляции.

Участие ФАВ в реализации эффектов экзогенных химических соединений трудно переоценить, поэтому мы сочли необходимым кратко остановиться на их свойствах.

К ФАВ относятся соединения, участвующие в регуляции определенных физиологических функций организма и характеризующиеся следующими признаками: 1) ФАВ имеет эндогенное происхождение и является продуктом специфического метаболизма; 2) служит носителем определенной информации и имеет свой рецептор; 3) эффект химического регулятора ограничен в пределах клетки или группы клеток действием специфических ферментов или других форм инактивации; 4) веществу свойственна чрезвычайно высокая физиологическая активность [Гомозков О. В., 1981]. Подавляющее большинство химических соединений окружающей среды также обладает более или менее выраженной физиологической активностью, поэтому совершенно логичным является предположение, что многие из них могут вмешиваться в химическую регуляцию, осуществляемую физиологически активными веществами.

Вмешательство ряда фармакологических веществ и токсических агентов в медиаторные процессы широко известно и явилось основанием для создания соответствующих классификаций, различающих холинергические, адренергические, серотонинергические, гистаминергические и другие соединения.

Вполне закономерно, что именно среди структурных аналогов медиаторов найдены наиболее токсичные вещества, получившие название «медиаторные яды». Этим подчеркивается, что точкой приложения действия данных веществ в организме являются синаптические образования. При этом подразумевается возможность влияния медиаторных средств на различные структуры и процессы синаптической передачи (образование медиатора, его инактивация, обратный захват, взаимодействие с рецептором), что нашло свое отражение в соответствующих классификациях медиаторных ядов.

Однако в последнее время стало накапливаться значительное количество фактов, свидетельствующих о том, что эндогенные химические вещества, помимо взаимодействия с «собственными»

медиаторными системами, могут вмешиваться в другие звенья гуморальной регуляции, причем это действие может быть как прямым, так и опосредованным. В качестве примера можно сослаться на работу [Furner A., Whitt S., 1983], из которой следует, что ГАМК может не только ингибировать свое собственное высвобождение из пресинаптических терминалей (через «ауторецепторы»), но и модулировать высвобождение других медиаторов (через «гетерорецепторы»). Другой пример касается ацетилхолина. Оказалось, что этот медиатор тесно связан на всех уровнях синаптической активности с АТФ, причем их взаимоотношение является реципрокным [Israel M., 1983].

В нашу задачу не входит обзор данных по физиологически активным веществам. Однако, учитывая перспективность данного направления, мы сочли необходимым кратко остановиться на двух группах физиологически активных веществ, которые были открыты сравнительно недавно и не освещены в токсикологической литературе. Речь идет об эндогенных олигопептидах мозга и циклических нуклеотидах.

Олигопептиды. Открытые сравнительно недавно, эндогенные пептиды мозга выполняют функцию нейромодуляторов. Они выделяются нервными окончаниями и обеспечивают взаимодействие между соседними участками мозга. Считается доказанным, что морфин и другие наркотические анальгетики, являясь экзогенными лигандами пептидов мозга, имитируют свойственные им эффекты. Не исключено, что токсическое действие химических агентов, обладающих выраженными анальгетическими свойствами, может быть опосредовано участием энкефалинов и эндорфинов. В этом случае допустимо говорить об общем для этой группы соединений механизме действия, реализуемом с участием опиоидных пептидов. Представляет специальный интерес возможная роль нейропептидов в процессах выздоровления, стабилизации и активации патологической системы. Согласно данным Г. Н. Крыжановского (1980), с использованием сектапептида (Тир-Гли-Гли-Фен-Лей-Арг), последний может, как выражается автор, «проявить» (возобновить) патологический процесс в ЦНС (в латентной стадии его развития). Это было показано в опытах со столбнячным токсином, локальная инъекция которого в мозг приводила после определенного латентного периода к созданию в ЦНС гиперактивных структур. Субокципитальное введение пептида ускоряло образование «генератора возбуждения» таким образом, что мышечный гипертонус у животного развивался еще в латентной стадии формирования патологической системы. Эти данные представляют безусловный интерес для химической патологии, так как гиперактивность ЦНС является типовым патологическим процессом не только при отравлениях так называемыми судорожными ядами, но и при других интоксикациях в стадии гипоксии.

Система циклических нуклеотидов. Система циклических нуклеотидов в настоящее время рассматривается как один из

важ
саль
Неко
ленн
двух
ков
высо
генн
прим
сокра
миок
фосф
конф
всего
экзог
функ
гладк
выявл
руемь
ность
допол
действи
тидов
son J
прони
цию в
верже
тельст
мембр
По
вещес
нуклес
клеточ
проста
Ацетил
увелич
вещест
вержен
косвен
В оцен
полипе
но, что
экзоген
введен
ства, от
наряду
щать п
калликр

важных модулирующих механизмов гомеостаза, имеющих универсальное значение для регуляции физиологического ответа клетки. Некоторые авторы предполагают, что особенности реакции определенных типов клеток зависят от соотношения в них активности двух систем циклических нуклеотидов — цАМФ и цГМФ [Гомозков О. В., 1981]. Система циклических нуклеотидов отличается высокой чувствительностью не только к эндогенным, но и к экзогенным химическим веществам. Это легко увидеть на следующем примере. Установлено, что цАМФ и цГМФ участвуют в регуляции сократительной активности клеток гладкой мускулатуры, а также миокарда. Этот процесс осуществляется благодаря тому, что фосфорилирование легкой цепи молекулы миозина меняет его конформацию и тем самым определяет характер взаимодействия всего актомиозинового комплекса. Отсюда следует, что влияние экзогенных химических веществ на ферментативную регуляцию функции циклических нуклеотидов может сказываться на ответах гладкомышечных клеток. Если учесть, что отмеченные нарушения выявляются при относительно небольших, чаще всего компенсируемых, сдвигах гомеостаза, то можно рассчитывать на возможность более широкого использования этого явления в качестве дополнительного теста изучения общих механизмов токсического действия химических веществ. Тесная связь циклических нуклеотидов с медиаторными процессами в нервной системе [Nathanson J., 1977], осуществляемая путем влияния на регуляцию проницаемости синаптических мембран и Ca^{2+} -зависимую секрецию веществ из нервной клетки, несомненно, указывает на подверженность изменений медиаторного баланса в случае вмешательства экзогенных химических веществ в этот процесс на мембранном уровне (мембранотоксичные вещества).

Пока что мы располагаем сравнительно небольшим перечнем веществ, для которых четко установлено влияние на циклические нуклеотиды. Активацию аденилатциклазы и увеличение внутриклеточного цАМФ вызывают адреналин, дофамин, серотонин, простагландины E_1 и E_2 , тироксин, вазопрессин и брадикинин. Ацетилхолин, гистамин, инсулин, окситоцин, простагландин $\text{F}_{2\alpha}$ увеличивают синтез цГМФ. Но мы знаем и другое, что сами эти вещества, принимая участие в регуляции гомеостаза, очень подвержены влиянию экзогенных химических воздействий, и это косвенно может сказываться на системе циклических нуклеотидов. В оценке этих влияний нельзя не учитывать и роль вазоактивных полипептидов, открытых в 1949 г. М. Роша и Э. Сильва. Любопытно, что в качестве провоцирующего фактора авторы использовали экзогенный токсический агент (змеиный яд), внутривенное введение которого привело к накоплению брадикинина — вещества, отличающегося от гистамина и ацетилхолина и обладающего наряду с гипотензивным действием способностью медленно сокращать гладкую мышцу. Это привело к открытию целостной калликреин-кининовой системы экзогенных химических веществ.

В оценке возможных прямых и косвенных влияний на вазомоторное действие кининов важно иметь в виду их патогенетическое значение в возникновении нарушений регуляции гемодинамики при физиологических нагрузках.

Поскольку конечный эффект физиологически активных веществ, в том числе и кининов, приводит к увеличению синтеза простагландинов, приходится учитывать и их посредничество в реализации медиаторных влияний на аффлекторные клетки. Исследования, выполненные на изолированных сосудах, перфузируемых органах и на целых животных, показали, что ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин, ацетилсалициловая кислота и др.) способны ослаблять или усиливать сосудистые реакции, вызванные физиологически активными веществами.

Г Л

Физ
опи
кото
и Н
на н
мето
ции
ческ
мето
мето

Инт

К и
скую
рефл
врем
назв
грал
целу
мето
ной
силы
В

мых
влия
шенс
инфо
важн
прим
устан
измен
С
проб
рассч
систе
интен
ний (н
ления
враще
и др.)

Физиологические механизмы хронической токсичности давно уже описаны в руководствах по промышленной токсикологии, основы которой были заложены еще в 30-х годах Н. В. Лазаревым и Н. С. Правдиным. В настоящее время наиболее актуальными, на наш взгляд, являются следующие вопросы: 1) физиологические методы изучения хронической токсичности; 2) процессы кумуляции, компенсации и феномен толерантности; 3) критерии хронического действия химических веществ. Обычно физиологические методы изучения хронической токсичности делят на интегральные методы и специфические.

Интегральные методы исследования

К интегральным методам относится введенный в токсикологическую практику еще при жизни И. П. Павлова метод условных рефлексов, а также ряд поведенческих тестов, которые в настоящее время выделены в специальный раздел токсикологии, получивший название «поведенческая токсикология». Перечень других интегральных методов физиологического исследования мог бы занять целую главу. Перечислим наиболее употребительные из них: метод суммации подпороговых импульсов, определение двигательной активности, потребление кислорода, определение мышечной силы, определение выносливости (бег животного в третбане) и др.

Все эти методы пригодны для определения достаточно ощутимых физиологических сдвигов, наступивших в организме под влиянием токсического вещества. Однако они нуждаются в усовершенствовании, когда речь идет об определении пороговых, малоинформативных функциональных сдвигов. В связи с этим особенно важным на настоящем этапе развития токсикологии является применение таких функциональных проб, которые позволили бы установить начальные, трудно уловимые, но уже значимые в плане изменения параметров адаптации, колебания.

Сюда прежде всего должны быть отнесены функциональные пробы, иногда называемые функциональными нагрузками, которые рассчитаны на проверку адекватности реакции той или иной системы на действие «возмущающего» фактора внешней среды, интенсивность которого превышает пределы повседневных колебаний (продолжительность плавания животных; скорость восстановления прямолинейного движения мышей после кратковременного вращения в центрифуге, ортостатическая проба для кроликов и др.).

Большое значение имеют методы исследования функций нервной системы, обобщенные применительно к задачам токсикологии в обзоре А. И. Корбаковой и И. П. Улановой (1970). За последнее десятилетие это направление в токсикологии интенсивно развивалось. В особенности это касается поведенческой токсикологии. В специальной работе, посвященной поведенческой токсикологии, R. Danzer (1980) подчеркивает важнейшую роль правильного выбора показателей, характеризующих поведенческие реакции. В их число входят: отношение к состоянию пищеварения и физиологических отправления, взаимоотношение полов, степень проявления заботы о потомстве, потребность в уходе, аллеломиметическое поведение, поиски убежища, другие поисковые реакции, взаимоотношения в группах, степень агрессивности. Все эти показатели для своего исследования не требуют специальной аппаратуры и могут быть легко использованы при наблюдениях за животными.

Вторую группу составляют показатели, регистрация которых связана с использованием специальных автоматизированных камер, позволяющих изучать такие сложные процессы, как способность к обучению, запоминанию, способность к восстановлению утраченных форм поведения и др. При этом следует помнить, что различным видам животных свойственны различные способы поведенческого выражения одинаковых состояний. Оптимальным является трехэтапное исследование поведенческих реакций. На первом этапе в опытах на лабораторных животных-грызунах проводятся исследования с использованием комплекса методов, характеризующих поведенческие реакции. На втором этапе проводится углубленное исследование только тех показателей, которые оказались информативными на первом этапе. При этом могут использоваться животные различных видов, в том числе кошки, собаки, обезьяны.

Наконец, третьим этапом (желательным, но не обязательным) являются испытания в отдельных случаях на людях-добровольцах, у которых регистрируются психофизиологические показатели при воздействии контролируемых доз (концентраций) исследуемых веществ. Особенно широко при исследовании поведенческих реакций регистрируется двигательная активность. Оценка ее производится самыми разными методиками, начиная от простейших с регистрацией на кимографе до современных видеосистем с ЭВМ-анализом. Новым направлением в поведенческой токсикологии являются зоосоциальные взаимодействия. При этом объектом наблюдения может быть доминирование в группе, агрессивное взаимодействие [Alder S., Zbinder G., 1983]. Однако в токсикологической практике чаще всего находят применение только такие методы, как метод открытого поля, оценка агрессивности, внутривидового поведения и другие тесты, не требующие специальной аппаратуры. В ряде случаев они дают некоторую информацию о характере влияния данного химического вещества

на ЦНС. В качестве примера приведем работу D. Ogilvie, A. Martin (1982), которые мышам предоставляли в качестве источника питья на протяжении 2—4 нед раствор ацетата свинца. Это привело к возрастанию двигательной активности мышей в открытом поле и подавлению агрессивности, вызванной изоляцией животных. Изменения в поведении мышей авторы связывают с накоплением свинца в гиппокампе и с эндокринными сдвигами.

Другим примером могут служить работы по исследованию влияния пестицидов дилора и валексона на поведенческие реакции путем совмещения методов «открытого поля» и «открытой площадки». При этом регистрируются четыре показателя — число заглядываний в норку («норковый» рефлекс), число пересекаемых квадратов (двигательная активность), число вставаний на задние лапы и число «умываний». Реже исследуются при хронических интоксикациях более сложные формы поведения, и еще более ограничены литературные сведения, касающиеся попыток вскрытия биохимических механизмов, лежащих в основе этих нарушений. Можно сослаться лишь на отдельные работы из этой области. Так, исследование состояния долговременной памяти у белых крыс, подвергавшихся в течение 4 мес ингаляционному воздействию стирола в концентрациях 200 и 2000 мг/м³, показало, что этот яд вызывает существенные нарушения данного показателя [Вергиева Т., Зайков А., 1981]. При повторных воздействиях марганца и свинца нарушения поведенческих реакций анализировались одновременно с исследованием биогенных аминов в мозге инбредных крыс-самцов. Удалось получить удовлетворительную корреляционную зависимость между степенью нарушений обмена норадреналина и серотонина с характером нарушений таких поведенческих реакций, как агрессивность, двигательная активность, способность к обучению [Chandra S., Ali M., Saxena D., 1981].

Проведенные исследования показали, что целый ряд химических веществ при длительном действии вызывает нарушения в ЦНС. Характер этих нарушений может значительно варьировать. В ряде случаев хроническая интоксикация не препятствует формированию и воспроизведению временных связей, но нарушает их консолидацию.

Эти экспериментальные данные находятся в соответствии с результатами наблюдений за больными, подвергавшимися хроническому воздействию химических соединений [Думкин В. Н., 1983]. Показано, что у больных со сформировавшейся картиной энцефалопатии основные неврологические и психопатологические нарушения в отдаленном периоде интоксикации марганцем, ртутью и сероуглеродом обнаруживают значительную стойкость; особенно это касается астенической симптоматики, которая приобретает все более органический оттенок за счет особенностей, специфичных для отравления данным веществом. Наряду с нарушениями психической деятельности, стойкими изменениями ЭЭГ, признаками дефицита кровоснабжения мозга, отмечены сдвиги

в обмене глюкокортикоидов, катехоламинов, минерального обмена. Указанные полифункциональные изменения автор не без оснований относит за счет дегенеративно-дистрофических изменений в ЦНС, особенно в стволово-гипоталамических, стволово-спинальных и экстрапирамидных структурах, что, на наш взгляд, свидетельствует о глубоких изменениях гомеостаза в ЦНС.

Мы полагаем, что информативность и адекватность используемых в повседневной токсикологической практике методов может быть усовершенствована. Наш опыт показывает, что, несмотря на неоспоримые преимущества, метод условных рефлексов в том виде, в котором он обычно применяется в токсикологии, далеко не исчерпывает своих возможностей. Отсутствие выраженных сдвигов в осуществлении простых условнорефлекторных навыков (время пробежки в лабиринте, скорость пищевого, двигательного рефлекса и др.) при воздействии химических веществ еще не является гарантией безвредности исследуемого химического соединения. Для того чтобы установить начальные или остаточные неврологические сдвиги, необходимо использование более тонких методов, позволяющих моделировать формирование и осуществление животным системно-стереотипных и стохастических форм поведения (увеличение латентных периодов условных реакций и времени рефлексов, нарушение дифференцирования разномодальных сигналов и краткосрочной памяти, изменение межсигнальной активности и др.). В этом случае у внешне здоровых собак, «поправившихся» после перенесенного отравления, часто удается выявить серьезные неврологические сдвиги, выражающиеся в нарушении (а иногда и в извращении) стереотипа поведения на фоне общей астении и выраженных сдвигов баланса между возбуждательным и тормозным нервными процессами [Селиванова А. Т., Голиков С. Н., 1975; Софронов Г. А., Маркова А. Е., 1983].

Современная поведенческая токсикология, на наш взгляд, должна больше использовать опыт школы Павлова, перейдя от наблюдения за естественным поведением животных к активному моделированию процессов, как бы воспроизводящих элементы операторской деятельности человека. Конечная задача этих исследований — выяснение полноты восстановления адаптивных механизмов ЦНС в организации поведенческого акта, что имеет важное значение для выработки правильной тактики в реабилитации людей, перенесших хроническую (а иногда и острую) интоксикацию.

Другая группа интегральных методов, используемых для изучения физиологических механизмов хронической токсичности, связана с исследованием проявлений токсического стресса.

Хронический стресс в химической патологии. В отличие от кратковременного стрессорного воздействия длительный стресс, развивающийся при хроническом действии малых доз химических веществ, характеризуется стертыми проявлениями, постепенной

мобилизацией и расходом адаптационных резервов. При этом попеременно могут включаться процессы адаптации и ре-адаптации. Длительный токсический стресс входит в самостоятельную группу состояний, вызываемых длительным действием стрессоров различной природы [Burchfield S., 1979].

Являясь длительно действующей нейроэндокринной реакцией, стресс может способствовать восстановлению гомеостаза при токсических воздействиях различными путями. Из них наибольшее значение, по-видимому, имеет перmissive действие гормонов, которые могут включаться в реакцию различных систем организма. Это видно из того, что удаление надпочечников в эксперименте или недостаточность их функции в клинике резко понижают резистентность организма к действию ряда патогенных факторов, в том числе токсической природы. Возможность восстановления неспецифической резистентности организма, в частности детоксицирующей функции печени, введением гормональных препаратов является дополнительным аргументом в пользу адаптивной роли гормонов в реакции стресса.

Важно отметить, что различные стероиды в этом отношении действуют неодинаково. Одни из них (синтоксические стероиды) восстанавливают гомеостаз путем адаптации реакций организма к токсическому агенту; другие (кататоксические) ускоряют разрушение этого агента путем активации в печени синтеза соответствующих ферментов. Согласно данным Г. Селье, при помощи кататоксических стероидов (этилэстерол, спиронолактон и др.) можно добиться полного подавления: 1) барбитуратной и стероидной анестезии; 2) развития желудочных язв вследствие избыточной дозировки метацила; 3) генерализованного кальциноза при гипервитаминозе D; 4) повреждения сердца в результате избыточного количества дигоксина; 5) мышечного паралича, индуцированного метазоном или мепротаном; 6) нарушения свертывания крови после фининдиона; 7) некроза надпочечников, вызванного некоторыми канцерогенными углеводородами; 8) токсических эффектов пестицидов, циклогексимида, колхицина, сулемы и других ядовитых веществ.

Хорошо известна периодизация реакций стресса. Первая стадия — мобилизация адаптационных резервов — сопровождается формированием новой «функциональной системности» организма, адекватной новым экстремальным требованиям среды [Воробьев Е. И., Газенко О. Г., Гуровский Н. Н., 1976]. Затем следует стадия устойчивого расходования адаптационных резервов и, наконец, стадия их истощения.

Исходя из задач данной главы, в первую очередь целесообразно рассмотреть физиологические компоненты стресса. Среди многочисленных схем развития нейрогуморальных процессов при стрессе наибольшее внимание привлекает схема Г. Н. Кассиля. Согласно этой схеме, сильный или сверхсильный раздражитель возбуждает кору и лимбико-ретикулярную систему головного мозга и освобож-

дает норадреналин из гипоталамуса, в клетках которого он находится в связанной форме. Норадреналин, в свою очередь, действует на адренореактивные элементы ретикулярной формации и активирует симпатические центры головного мозга, возбуждая симпатико-адреналовую систему. Мобилизация нервных элементов симпатико-адреналовой системы ведет к нарастанию во внутренней среде адреналина. Накапливаясь в крови, адреналин через гемато-энцефалический барьер проникает в адренореактивные элементы заднего гипоталамуса. Поступление адреналина в гипоталамус вызывает активацию системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников и стимулирует образование соответствующего рилизинг-фактора (кортикотропинреализующего фактора), следствием чего и является стимуляция образования в гипофизе адренокортикотропного гормона, под влиянием которого происходит выделение кортикостероидов в кровь. Гормоны гипоталамуса, стимулирующие синтез и выделение гормонов гипофиза, получили название либеринов или рилизинг-факторов. Гормоны гипоталамуса, тормозящие деятельность передней доли гипофиза, относятся к группе статинов. Гипоталамус может оказывать стимулирующее или ингибирующее действие на гипофиз и нейрогенным путем. В реализации стрессовых реакций основную роль играют адренокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон и соматотропный гормон.

Наибольший интерес представляет действие адренокортикотропного гормона, стимулирующего синтез кортикостероидов в коре надпочечников.

В настоящее время механизм действия АКТГ на синтез кортикостероидов представляется в следующем виде. АКТГ взаимодействует со специальными рецепторами на внешней поверхности клеточной мембраны. Сигнал передается на аденилатциклазу, расположенную во внутренней поверхности клеточной мембраны. Гормонально стимулируемый аденилатциклазный комплекс представляет собой многокомпонентную мембранную систему, состоящую из нескольких гомологических и гетерологических субъединиц, способных к обратимому взаимодействию друг с другом. В состав комплекса входят гуанилнуклеотид-связывающая субъединица, рецептор гормонов и каталитическая субъединица аденилатциклазы. Все эти белки — хемоконформационные преобразователи. Роль гуанилтрифосфата при этом заключается в передаче сигналов от рецепторов гормонов на аденилатциклазу. На равновесное состояние этого мембранного комплекса оказывает определенное влияние его липидное окружение [Helmreich E., Pfeuffer T., 1983]. Активированная с помощью АКТГ аденилатциклаза катализирует образование из АТФ циклического аденозинмонофосфата. Последний активирует протеинкиназу, обеспечивающую процессы фосфорилирования на рибосомах и стимулирующую синтез специфического белка — фермента холестеролэстеразы. В свою очередь, холестеролэстераза на

митохон
в холес
стероид
НАДФ.
шунта.

Особ
что вме
ролью п
ряд хим
руют си
вает ка
удалени
роль в
значите
микросо
катабол
низме и
образом
и влияю
стероид

Функ
надпоче
по цепи
(адрене
личие п
диффере
ные отд
или дру
зации ст
стадии
регистра
истощен
эрготроп
факторы
ность, п
двигател
Л. А., 1

Меди
налин и
ется раз
защитно
стеничес
и умстве
адренал
«гормон

Подч
в процес
назвать

митохондриях надпочечников превращает эфиры холестерина в холестерин, служащий исходным сырьем для синтеза кортикостероидов. Для синтеза кортикостероидов требуется также НАДФ·Н, генерируемый в ходе реакций глюкозомонофосфатного шунта.

Особенностью хронического токсического стресса является то, что вмешательство химического агента не ограничивается лишь ролью первичного внешнего раздражителя. Дело в том, что целый ряд химических веществ, в первую очередь ксенобиотики, активируют систему микросомальных монооксигеназ, которая обеспечивает катаболизм кетостероидов и тем самым ускоряет процесс удаления из организма избытка этих гормонов, играющих важную роль в формировании стресса (см. гл. 4). С другой стороны, значительная группа ядов обладает способностью ингибировать микросомальные монооксигеназы и тем самым тормозить скорость катаболизма кетостероидов, способствуя их накоплению в организме и форсируя тем самым развитие проявлений стресса. Таким образом, химические вещества не только вызывают стресс, но и влияют на ход его течения через модификацию катаболизма стероидных гормонов [Тиунов Л. А., 1978].

Функционирование системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, описанной в свое время Г. Селье, регулируется по цепи нейронов, имеющих различную медиаторную природу (адренергическую, холинергическую, серотонинергическую). Различие гуморальных эффектов при стрессе можно объяснить дифференцированным поступлением различных медиаторов в разные отделы центральной нервной системы и действием их на те или другие звенья нейрогуморальной цепи, участвующей в реализации стресс-реакции [Кассиль Г. Н., 1978]. На заключительной стадии развития стресса возникает супергиперкомпенсация, регистрируются переизбыток в организме кортикостероидов, истощение коры и мозгового слоя надпочечников, сводятся на нет эрготропные функции и начинают доминировать трофотропные факторы. Эрготропные функции включают повышенную реактивность, готовность к действию всей системы чувствительных, двигательных и психических компонент организма [Китаев-Смык Л. А., 1983].

Медиаторами эрготропного ряда являются дофамин, норадреналин и адреналин. Поступление в кровь адреналина сопровождается развитием напряжения, страха, тревожности, чувства беззащитности. Накопление же норадреналина связывают со стеническими реакциями, требующими длительного физического и умственного напряжения (гнев, агрессия и т. д.). Не случайно адреналин называют «гормоном кролика», а норадреналин — «гормоном льва».

Подчеркивая исключительно важную роль норадреналина в процессах жизнедеятельности, W. Саллоп считал возможным назвать его гормоном гомеостаза.

Методы исследования катехоламинов занимают важнейшее место в комплексе показателей, характеризующих состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в условиях длительного стресса, вызванного действием малых доз химических веществ. В частности, можно привести для иллюстрации работу S. Shkenderov, K. Kobuzova (1979), в которой авторы использовали спектрофотометрическое определение норадреналина в гомогенатах мозга крыс для оценки хронического действия апамина и меллитина, причем апамин вызывал увеличение уровня норадреналина как в гипоталамусе, так и в остальных отделах мозга. Наблюдаемые при этом усиление двигательной активности, повышение артериального давления, активация гипофизарно-адреналовой системы свидетельствовали о развитии взаимообусловленных и взаимозависимых реакций, позволяющих охарактеризовать хроническое действие исследуемого вещества. Обмен катехоламинов и продуктов их биотрансформации исследовался при хроническом отравлении белых крыс-самцов валепсоном. Этот новый фосфорорганический пестицид при длительном (до 6 мес) воздействии вызывал различного рода нарушения функции симпатико-адреналовой системы, а именно усиление экскреции адреналина, норадреналина и снижение интенсивности метаболизма катехоламинов, по-видимому, за счет торможения активности MAO [Иваницкий В. А. и др., 1980]. К сожалению, исследования катехоламинов при изучении хронической токсичности не получили еще достаточного распространения. В то же время наш опыт свидетельствует о том, что определение в моче экспериментальных животных содержания норадреналина и адреналина при хроническом действии самых различных химических веществ позволяет получить ценную информацию о тяжести и механизмах развивающегося патологического процесса. Большое распространение получило исследование активности MAO. Определение активности MAO оказалось особенно полезным при исследовании токсичности ряда аминов, таких как этилендиамин, ксилидин и др. [Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1970; Тиунов Л. А. и др., 1971].

Большое распространение, особенно в 60—70-х годах, получили работы по оценке состояния гипофизарно-адреналовой системы в условиях хронического действия химических веществ. При этом для индикации стресса, в частности, использовалось определение 17-кетостероидов в моче, эозинофилов в крови, аскорбиновой кислоты и холестерина в надпочечниках. В настоящее время считается, что этот способ оценки степени развития стресса недостаточно надежен, хотя он и является хорошим показателем состояния глюкокортикоидной функции коры надпочечников. Необходимо помнить, что в развитии стресса исключительно важная роль принадлежит аденилатциклазной системе, так как через нее реализуется действие гормонов на клетки. При исследовании действия химических веществ на содержание

циклических
ческого стресса
ности аденилат-
регуляторных
щимися на
эффекты этих
механизмов
шествующих
ческих систем
что в условиях
развиваются
напротив, хроническая
цАМФ системы
словами, при
вышенная л
ского адено
хроническая
норадренерг
действиях а
MAO. Предпо
ниями функ
снижает уро
ческому сти
(суперчувств
вопросы нуж
наших знани
цАМФ в моз
нарушений п
[Wagner H. е
При расс
виду, что стр
явиться прич
влияние горм
(адаптивные
липидов, угле
свидетельств
увеличения с
невых запасо
к дистрофич
Многие хи
могут непосред
гипоталамус
зывать резкие
может не толь
снижая тем са
себе предста
стресса в хим
реакция, ослаб

циклических нуклеотидов в условиях развития длительного токсического стресса необходимо иметь в виду, что колебания активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы могут опосредоваться регуляторными или аллостерическими модификациями, развивающимися на протяжении длительного времени. Суммированные эффекты этих модификаций отражают степень напряжения механизмов гомеостаза, направленных на восстановление предшествующих воздействию уровней функционирования физиологических систем [Wagner H. et al., 1982]. Было установлено, что в условиях воздействия целого ряда химических веществ развиваются феномены хронической суперчувствительности или, напротив, хронической субчувствительности ответных реакций цАМФ систем мозга на норадренергические стимулы. Другими словами, при хронических воздействиях может развиваться повышенная либо пониженная чувствительность ответов циклического аденозинмонофосфата в мозге к норадреналину. Так, хроническая субчувствительность ответной реакции цАМФ на норадренергический стимул развивается при длительных воздействиях амфетаминов, трициклических соединений, ингибиторов МАО. Предполагается, что такие состояния обусловлены изменениями функционирования фосфодиэстеразы, активация которой снижает уровень цАМФ (субчувствительность к норадренергическому стимулу), а ингибирование повышает уровень цАМФ (суперчувствительность к норадренергическому стимулу). Эти вопросы нуждаются в дальнейшем исследовании. Расширение наших знаний о механизмах регуляции процессов образования цАМФ в мозге позволит понять молекулярные основы стресса, нарушений памяти и толерантности к химическим веществам [Wagner H. et al., 1982].

При рассмотрении проблемы стресса не следует упускать из виду, что стресс, выступающий как механизм адаптации, может явиться причиной болезни («дистресс»). Известно, что длительное влияние гормонов, участвующих в формировании реакции стресса (адаптивные гормоны), вызывает серьезные нарушения в обмене липидов, углеводов, а также электролитов. Имеются наблюдения, свидетельствующие о патогенетическом значении длительного увеличения содержания катехоламинов в крови. Истощение тканевых запасов норадреналина при длительном стрессе приводит к дистрофическим изменениям [Аничков С. В. и др., 1969].

Многие химические агенты, обладающие нейротоксичностью, могут непосредственно вмешиваться в функционирование системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников и тем самым вызывать резкие изменения «катехоламинового зеркала». Этот эффект может не только маскировать реакцию стресса, но и извращать ее, снижая тем самым резистентность организма. Теоретически можно себе представить следующие варианты протекания реакций стресса в химической патологии: нормальная реакция, усиленная реакция, ослабленная и извращенная реакция. Кроме того, следует

иметь в виду возможности развития адаптации к стрессу. Во всяком случае; так трактуют свои данные А. Mervet, А. Mansour (1981), которые установили, что ежедневное введение сублетальных доз тетродотоксина сопровождается ослаблением реакции надпочечников на нейротоксический агент. Остается неясным, можно ли считать эти сдвиги положительными.

Затронутые вопросы выдвигают, на наш взгляд, важные задачи, касающиеся изучения особенностей протекания реакции стресса в химической патологии. Это необходимо не только для развития представлений об общих механизмах токсичности. Необходимы практические рекомендации по коррекции нарушений реакции стресса при различных формах химической патологии.

Другая группа методов, которые мы считали целесообразным обсудить в связи с проблемой длительного токсического стресса, относится к области гематологии. Гематологические методы являются самыми распространенными в практике токсикологических исследований хронической токсичности. В то же время в трактовке получаемых гематологических сдвигов далеко не всегда учитывается связь изменений в системе крови с развитием стресса. Значение изменений в системе крови при стресс-реакции подробно рассмотрено в работах лаборатории П. Д. Горизонтова (1980). Результаты исследований показали, что наиболее ранние неспецифические изменения при стрессовых воздействиях характеризуются развитием нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении и эозинопении. При этом в костном мозгу увеличивается число лимфоидных клеток, уменьшается количество гранулоцитов. В лимфоидных органах (тимус, селезенка) уменьшается число клеток. «Лимфоидный пик» — увеличение числа лимфоидных клеток в костном мозгу — носит кратковременный характер и является результатом миграции лимфоидных клеток из селезенки и тимуса. Позднее в костном мозгу могут отмечаться признаки стимуляции эритроидного или миелоидного кроветворения. Наконец, развивается преходящая гиперплазия костного мозга, обычно соответствующая стадии повышенной неспецифической резистентности. Биологическая значимость ранних гематологических изменений в системе крови обусловлена необходимостью срочной защиты организма. Этому служит дополнительный выброс в кровь из костного мозга фагоцитов. Дополнительный выброс эритроцитов обеспечивает повышение энергетических затрат. Эозинопения свидетельствует о проявлении защиты тканей, так как эозинофилы переходят в соединительную ткань, где активно участвуют в реализации функций макрофагов. Такого рода гематологические изменения характерны для действия самых разных веществ и являются компонентом комплекса физиологических реакций, развивающихся при стрессе [Горизонтов П. Д., 1980].

Реакции системы крови при стрессе носят фазный характер. В первые 12 ч после воздействия раздражителя возникает начальная фаза — кратковременное уменьшение количества грануло-

цитов и
роль пу
и связ
стемы
костног
Ее мож
лизиров
тивный
деленно
как про
стрессор
вает изу
положно
органах
ходящее
часы по
происхо
Хаитов
иммунол
ния эндо
и длите
законом
вых кле
[Петров
кортико
клеток
крови на

Мы
ской ток
взаимоз
следуя с
вых реа
механиз
Другим
латцикл
ние оп
от АКТ
надпоче
можем
показан
довател
цАМФ и

Специфи

В отлич
хрониче
о дейст

цитов и увеличение — лимфоцитов. Первой фазе приписывается роль пускового механизма. Она является гормононезависимой и связана с повышением активности симпатической нервной системы в начальный период стресса. Вторая фаза — активация костного мозга — является гормонально зависимым процессом. Ее можно рассматривать как до определенной степени специализированную реакцию, в результате включения которой в адаптивный процесс создается повышенная резистентность уже к определенному типу воздействия [Горизонтов П. Д., 1980]. Однако, как протекает эта реакция в условиях действия химических стрессоров, еще далеко не выяснено. Особого внимания заслуживает изучение реакции костного мозга. Дело в том, что в противоположность лимфопеническим процессам в крови и лимфоидных органах в костном мозге отмечается обратное явление — проходящее увеличение количества лимфоидных клеток уже в первые часы после воздействия стрессора («лимфоидный пик»). При этом происходит увеличение количества Т-клеток [Зимин Ю. И., Хаитов Р. М., 1975], что имеет значение для изучения состояния иммунологического гомеостаза при стрессе. Увеличение содержания эндогенных кортикоидов в крови, сопоставимое по величине и длительности с таковым при стресс-реакции, сопровождается закономерным уменьшением количества циркулирующих стволовых клеток за счет торможения их миграции из костного мозга [Петров Р. В. и др., 1981]. Наличие тесной связи между уровнем кортикоидов в крови и интенсивностью рециркуляции стволовых клеток необходимо учитывать при изучении реакции системы крови на химические стрессоры.

Мы рассмотрели ряд интегральных методов оценки хронической токсичности. Особенности этих методов являются их тесная взаимозависимость и взаимообусловленность. Действительно, исследуя обмен катехоламинов, мы получаем представление о пусковых реакциях стресса и в то же время вскрываем возможные механизмы, лежащие в основе некоторых поведенческих реакций. Другим примером может служить исследование состояния аденилатциклазной системы. При ее исследовании мы оцениваем состояние определенного звена стресс-реакции: передачу сигнала от АКТГ на синтез кортикостероидов в митохондриях коры надпочечников. В то же время мы с помощью этих же методик можем получить сведения и о состоянии ЦНС. В частности, показано, что реакции активного избегания, спонтанной и исследовательской активности у белых мышей и крыс связаны с уровнем цАМФ в мозге [Саттин А., 1982].

Специфические методы исследования

В отличие от интегральных специфические методы исследования хронической токсичности несут весьма важную информацию о действии не вообще любых химических веществ, а строго

определенных, конкретных групп ядов, объединенных либо по химическому строению, либо по способу действия. В частности, такие группы химических веществ описаны И. В. Сапожниковым, В. Н. Фоменко (1979), Ю. С. Каганом (1980) в связи с проблемой исследования отдаленных последствий влияния химических веществ на организм. Для изучения хронической токсичности из этих групп наибольший интерес в первую очередь представляют соединения, обладающие потенциальной бластомогенной активностью: полициклические ароматические углеводороды, азосоединения, ароматические амины, оксисоединения, некоторые металлы и металлоиды, нитрозоамины, афлатоксины и другие микобластомогены, некоторые пестициды (слабые бластомогены) — ДДТ, алдрин, дилдрин, гептахлор, метоксихлор, хлорофос, фосфамид, цинеб, цирам, манеб, монурон.

Известны также группы соединений, оказывающих эмбриотропное действие: непредельные углеводороды, ароматические углеводороды; амиды кислот, полихлорированные соединения, антибиотики, некоторые витамины, цитостатины, оксисоединения, пестициды — этилртуть, меркуран, цинеб, метилртуть, гранозан, цирам, манеб, фундазол и др.

Существенный интерес представляет группа веществ, обладающих потенциальной мутагенной активностью: алкилирующие агенты (иприты, эпоксиды, этиленимины, лактоны, диазосоединения и др.); нитросоединения (азотистая кислота, нитрозоамины, нитрозоамиды, нитрозогуанины и др.); гидроксиламины; перекиси (третбутилперацетат и др.); альдегиды (формальдегид и др.); антиметаболиты (азасерин, уретан, азагуанин и др.); соли металлов переменной валентности (алюминия, марганца и др.); актидиновые красители (профлавин, акридиновый оранжевый); пестициды — севин, алдрин, дилдрин, гептахлор, полихлорпинен и др. Их мутагенные свойства зачастую сочетаются со специфическим гонадотропным действием, а также с эмбриотропными и бластомогенными эффектами.

В заключение этого раздела следует подчеркнуть, что успешное исследование механизмов хронической токсичности должно предусматривать сочетание достаточного набора как интегральных (неспецифических), так и специфических методов исследования, причем как в первой, так и во второй группе должны быть представлены не только физиологические, но и биохимические, морфологические, гематологические и цитологические методики.

Компенсаторные процессы в химической патологии

Компенсаторные процессы как один из важных типов адаптационных реакций организма на повреждение в химической патологии имеют не меньшее значение, чем при других видах патологии. Особенно это касается хронических интоксикаций, когда создают-

ся условия для формирования долговременной компенсации. Важно уяснить, что компенсаторные процессы могут осуществляться на различных уровнях: клеточном, органном, системном, межсистемном, что соответствует современным представлениям об иерархии управления живых организмов, включающей следующие элементы [Горизонтов П. Д., 1981]: вид (элемент биоценоза, система организмов) → организм (элемент вида, система органов) → орган (элемент организма, система клеток) → клетка (элемент органа, система органелл) → органеллы (элемент клетки, система субмикроскопических структур) → молекулы (элемент химического состава ядра и цитоплазмы, система биополимеров). Такая иерархия дает возможность обеспечивать компенсаторные процессы на всех уровнях гомеостаза.

В отличие от адаптации, которая при пороговых химических воздействиях обеспечивает сохранность реакций в пределах физиологических колебаний, компенсация направлена на временное возмещение функции поврежденных структур в процессе интоксикации. Компенсации обычно предшествует период напряжения адаптивных процессов. При этом, если действие повреждающего фактора продолжается и особенно если оно превышает привычный уровень, наступает срыв компенсации. Не случайно переход адаптивных процессов в компенсаторные используется в качестве критерия при установлении порога вредности.

При отравлении многими ядами в качестве пускового механизма компенсации выступает гипоксия, которая является сигналом к включению соответствующих механизмов. Происходит увеличение минутного объема сердца, сужение сосудов органов брюшной полости и мышц, направленное на уменьшение степени гипоксии жизненно важных органов (централизация кровообращения). Этот механизм можно считать первым компенсаторным звеном гипоксии. Следующим звеном является увеличение выделения гипофизом антидиуретического гормона (вазопрессина), а корковым веществом надпочечников — альдостерона (в ответ на импульсацию с вазорецепторов правого предсердия). Эти гормоны блокируют выделение из организма натрия и воды, что приводит к устранению олигемии и уменьшению тканевой гипоксии (принцип прогрессирующей мобилизации резервных компенсаторных механизмов). Третьим звеном является стимулирование эритропоэза, которое приводит к регенерации красной крови и увеличению ее кислородной емкости. В результате компенсации достигается устранение гипоксии (если, конечно, действие повреждающего фактора не будет превышать защитных возможностей организма), что является сигналом к прекращению усиленной импульсации от соответствующих рецепторных зон, т. е. срабатывает принцип обратной афферентации.

Формирование долговременных компенсаторных процессов происходит на базе срочной компенсации. Оно заключается в увеличении мощности компенсирующей функциональной системы

за счет образования дополнительных внутриклеточных структур (гиперплазия клеток). Сигналом к запуску этого процесса является увеличение активности клеток компенсирующих систем, которые вызывают повышение скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в клеточных ядрах. В результате происходит увеличение количества полирибосом и синтеза белка.

Клеточный регуляторный механизм, связывающий уровень функциональной активности клетки с ее генетическим аппаратом и тем самым обеспечивающий формирование структурных основ долговременной компенсации, является необходимым звеном всех долговременных адаптивных реакций. В химической патологии примеры долговременной компенсации встречаются буквально на каждом шагу. Вот несколько из них. Как известно, пуковым механизмом токсичности ФОС является необратимое угнетение ацетилхолинэстеразы. Установлено, что в ответ на достаточно длительно протекающую интоксикацию в организме происходит усиление образования ацетилхолинэстеразы *de novo*, что, несомненно, должно рассматриваться как компенсаторный процесс. В данном случае в качестве примера мы взяли избирательно действующий яд. Другой пример касается тетрахлорида углерода — яда, оказывающего цитотоксическое действие преимущественно на паренхиматозные органы. Д. С. Саркисов (1981) использовал этот яд для выявления динамики репаративных процессов. При этом было показано, что на каждое очередное введение яда организм отвечает вполне стереотипной реакцией, выражающейся в резком подъеме синтетической активности печеночных клеток. Согласно данным автора, увеличение синтеза ДНК происходит в сохранившихся печеночных клетках и представляет собой их компенсаторную реакцию в ответ на дистрофические и некротические изменения печеночной ткани, возникающие под влиянием четыреххлористого углерода. Описанная динамика синтеза ДНК и РНК в печеночной ткани после одной инъекции четыреххлористого углерода представляет собой то элементарное звено, из чередования которых складывается сложная цепь последовательно возникающих подъемов синтетической активности гепатоцитов при любых вариантах многократного действия патогенного фактора. В данном случае мы имеем дело с типичным компенсаторным процессом, так как увеличение скорости синтеза РНК является результатом не форсированной работы тех же самых генов, которые транскрибировались до стимулирующего воздействия, а вовлечения в транскрипцию новых генов.

Важным отличием токсических повреждений органов от травматических, лучевых и других физических воздействий является механизм привыкания или толерантности. В самом деле, если мы наблюдаем процесс регенерации печени после травматического ее повреждения, то видим, что восстановившаяся ткань качественно не отличается от той же ткани до повреждения. Иными словами, в процессе регенерации печеночная ткань не приобрела

нового ка
органа по
рующая т
отличаетс
чивающи
встречаем
оснований
метаболиз
Л. А. Тиу
яда испол
нарастаю
повышени
в частност
дегидов. I
с индукции
основы пе

Здесь
непосредст
шени — ее
агентах. П
ния ДНК,
неустойчив
но-азотист
протеидов)
место. Ока
«залечиван
«узнают»
т. е. как бы
брешь по ко
встроенные
замечает Г
повторяет
мы наблюда
повреждени
в границах
дефекта нов
что при все
развертыва
на основе
благодаря к
ных целей

О механизме

Одним из на
следует счи
разнообрази
ваются в ра

нового качества. Иная картина имеет место при регенерации органа после токсического воздействия. В этом случае регенерирующая ткань, сохраняя морфологическое сходство с нормальной, отличается от нее повышенной активностью ферментов, обеспечивающих метаболизм соответствующих ксенобиотиков. Здесь мы встречаемся с одним из общих механизмов толерантности, основанным на приспособительных перестройках клеточного метаболизма. Для иллюстрации этого положения приводим данные Л. А. Тиунова и соавт. (1973), которые в качестве гепатотропного яда использовали фурфурол. Авторы установили, что в условиях нарастающей частоты действия фурфурола происходит адекватное повышение скорости синтеза некоторых адаптивных ферментов, в частности ксантиноксидазы, ответственной за метаболизм альдегидов. Несомненно, что, как и в вышеприведенном примере с индукцией синтеза холинэстеразы, в данном случае структурные основы перестройки локализуются на молекулярном уровне.

Здесь уместно остановиться на химических воздействиях, непосредственно повреждающих сердцевину биологической мишени — ее генетический аппарат. Речь идет об алкилирующих агентах. Последние, как известно, алкилируют азотистые основания ДНК, в особенности гуанин, что приводит к появлению неустойчивого четвертичного азота. В результате сахарно-фосфорно-азотистый каркас ДНК распадается (деполяризация нуклеопротеидов). Компенсаторные процессы и в этом случае имеют место. Оказалось, что после повреждения ДНК происходит ее «залечивание» при помощи репаративных ферментов. Последние «узнают» поврежденное место в молекуле ДНК, расширяют, т. е. как бы очищают, его, а затем «застраивают» образовавшуюся брешь по комплементарной неповрежденной нити ДНК и «сшивают» встроенные нуклеотиды [Засухина Г. Д., 1976]. Как справедливо замечает Г. Д. Саркисов (1981), этот процесс в миниатюре повторяет главные звенья регенерационного процесса, которые мы наблюдаем при его разворачивании на тканевом уровне: повреждение → ферментативное очищение зоны повреждения в границах здоровых тканей → заполнение образовавшегося дефекта новообразовательной тканью. Это еще раз говорит о том, что при всем кажущемся бесконечном многообразии процессов, разворачивающихся в организме, все они в принципе протекают на основе небольшого числа общих для них типовых систем, благодаря которым живая природа достигает самых разнообразных целей [Введенский Н. Е., 1951].

О механизмах толерантности

Одним из наиболее сложных проявлений адаптации, по-видимому, следует считать толерантность. Это связано с чрезвычайным разнообразием механизмов этого феномена, которые не укладываются в рамки общего адаптационного синдрома. Не случайно

устойчивость к повторным воздействиям химических веществ Н. В. Лазарев в свое время предложил называть иначе, а именно состоянием неспецифической повышенной сопротивляемости (СНПС). Несмотря на то, что теперь этот термин почти не употребляется, ряд положений концепции Н. В. Лазарева сохраняет свое значение. Не следует думать, что концепция Н. В. Лазарева противоречит теории Г. Селье. Общий адаптационный синдром, несомненно, участвует в формировании устойчивости организма, особенно в условиях острого токсического стресса. Что касается хронической химической патологии, то здесь роль общего адаптационного синдрома не кажется столь определенной. Возможно, это связано с трудностями «вычленения» этого синдрома из цепи многочисленных функциональных, морфологических и биохимических изменений при хронических интоксикациях. В то же время нельзя игнорировать многочисленные факты, которые явно свидетельствуют об исключительном многообразии адаптивных процессов, направленных на повышение устойчивости организма к действию ксенобиотиков. Среди этих процессов можно выделить и такие, которые являются гормонально-независимыми, осуществляемыми без участия гипофизарно-адреналовой системы (по данным Е. И. Люблиной и Н. А. Минкиной, привыкание к ядам может развиваться даже у адреналэктомированных животных).

Рассмотрение проблемы толерантности в полном объеме потребовало бы написания целой книги. Тем не менее мы считаем возможным привести некоторые общие соображения, важные для понимания роли толерантности в общих механизмах токсичности.

Развитие толерантности наблюдается лишь при воздействии ксенобиотиков. Свойственные организму вещества — естественные участники метаболизма, как полагает С. С. Крылов (1984), не должны вызывать в организме развития адаптации к ним, если со стороны они не попадают в организм в избытке. Толерантность специфична, однако возможны случаи перекрестной толерантности. Они относятся к соединениям, действующим прямым или опосредованным образом на один и тот же рецептор. Так, L. Costa и соавт. (1982) показали, что животные, толерантные к антихолинэстеразным веществам, толерантны также и к холинэстеразам, что свидетельствует о рецепторном механизме развития такого рода толерантности (снижение популяции холинорецепторов и изменение их сродства к агонистам).

Рассматривая механизмы толерантности на примере хронической интоксикации ФОС, Ю. С. Каган обращает внимание на следующие возможные механизмы: 1) индукция ферментов, ответственных за обезвреживание ФОС; 2) дефосфорилирование холинэстеразы; 3) ускорение синтеза холинэстеразы по механизму обратной связи. При интоксикации хлорорганическими соединениями на первый план выступают общие адаптивные сдвиги в виде изменения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, увеличения эозинофилов в крови, 17-кетостероидов в моче.

Как
случаем
поведен
сдвиги р
поведени
свидетел
возможн
тере это
фазность
химическ
ровья ре
привыкан
Такое по
ставления
которых
и обостре
что в об
зывается
веществ и

Все эт
толерантн
общих ме

Механи
Первые п
вторые —
ществ. Ме
личных ур
Однако д
интеграция

Уровень
ности
Организменн

Органный (с

Клеточный

Рецепторный
медиаторов)
Молекулярный

Как мы уже указывали, толерантность является частным случаем адаптации. В особенности хорошо это видно на примере поведенческой адаптации, которая как бы интегрирует адаптивные сдвиги разных уровней. В то же время именно по изменению поведения нередко удается выявить срыв толерантности, который свидетельствует о возобновлении процесса интоксикации. Возможность срыва толерантности говорит об относительном характере этого феномена. Более того, закономерными выступают фазность течения патологического процесса при повторяющихся химических воздействиях, смена состояния относительного здоровья рецидивом интоксикации. Это дает право рассматривать привыкание как фазу интоксикации [Люблина Е. И. и др., 1971]. Такое понимание вопроса вполне согласуется с общими представлениями о течении различных хронических заболеваний, для которых характерна периодическая смена состояний ремиссии и обострения. Такое сравнение является тем более закономерным, что в общей патологии возникновение рецидивов нередко связывается с длительным накоплением физиологически активных веществ и определенными гормональными сдвигами.

Все это указывает на общепатологическое значение явления толерантности и делает правомочным его отнесение к одному из общих механизмов в химической патологии.

Механизмы толерантности могут быть общими и частными. Первые проявляются при воздействии любыми ксенобиотиками; вторые — характерны для определенных типов химических веществ. Механизмы толерантности могут осуществляться на различных уровнях организации живых саморегулирующихся систем. Однако для получения конечного результата необходима их интеграция на уровне всего организма:

Уровень толерантности	Механизмы толерантности
Организменный	Толерантность организма обеспечивается содружественным участием механизмов, протекающих на всех уровнях при регулирующем влиянии ЦНС и гормонов
Органный (системный)	Ускорение метаболизма ксенобиотиков в крови и связывания белками. Увеличение скорости инактивации ксенобиотиков в печени Ограничение диффузии газообразных веществ в легких Ускорение выведения почками Повышение сопротивляемости гистогематических барьеров
Клеточный	Физико-химическое связывание ксенобиотика в клетках, повышение устойчивости белков цитоплазмы и синтез белков
Рецепторный (рецепторы медиаторов)	Уменьшение или увеличение популяции рецепторов Изменение чувствительности рецепторов
Молекулярный	Индукция ферментов, ответственных за обезвреживание ксенобиотиков, или ингибирование ферментов, обуславливающих их активацию

В дополнение к известным механизмам привыкания С. С. Крылов (1984) предложил гипотезу, суть которой состоит в том, что в ряде случаев, например при действии нейротропных средств, некоторые клеточные структуры-мишени, с которыми взаимодействуют ксенобиотики, каким-то образом обуславливают или индуцируют синтез особого вещества (фактора), который «садится» на эту же мишень и экранирует ее от действия ксенобиотика. Этим веществом может быть короткоживущий белок, который автор предлагает называть «гуморальным фактором толерантности». Предполагается, что при синтезе этого фактора его комплементарность мишени как бы «считывается» (копируется) с тех участков, с которыми взаимодействует ксенобиотик.

Теоретически можно себе представить, что в развитии феномена толерантности, наряду с физиологическими и биохимическими механизмами, могут принимать участие иммунологические механизмы [Люблина Е. И., Минкина Н. А., 1976]. Действительно, у пациентов, длительно лечившихся лекарственными препаратами, отмечено появление в сыворотке крови специфических антител. Доказано, что лекарственные препараты связываются γ -глобулиновой фракцией антител, а перенос специфической иммунной сыворотки от толерантных животных к реципиентам повышает их резистентность к препаратам. Однако мы считаем, что имеющихся данных по расшифровке иммунологических механизмов толерантности недостаточно для подтверждения гипотезы о том, что нейтрализация специфическими антителами ксенобиотика лежит в основе этого явления. Наше возражение основано на данных опытов по лечению отравлений сердечными гликозидами. На основании этих наблюдений можно считать, что количество специфических антител, необходимых для нейтрализации действия лекарственного препарата, примененного в терапевтической дозе, равно нескольким граммам (!). Синтез антител в таком количестве даже теоретически не может быть индуцирован введением лекарственных препаратов. В то же время нам представляется важным привлечь внимание к изучению других аспектов толерантности при хроническом воздействии ксенобиотиков, а именно толерантности к белковым и корпускулярным антигенам и толерантности к химическим аллергенам (феномен иммунологической толерантности).

Толерантность к белковым и корпускулярным антигенам, индуцированная лекарственными соединениями, заключается в отсутствии иммунологической реакции на введенный антиген. Иммунная система как бы перестает «узнавать» чужеродный агент. Вследствие этого при попадании в организм аллергенов, например белковых или корпускулярных, первичное звено патологического процесса не включается из-за отсутствия выработки антител класса IgE (как известно, антитела этого класса необходимы для образования комплекса антиген — антитело, «запускающего» патохимическую фазу аллергических реакций).

Возник
нии в орга
а также пр
дающих и
рующих со
ческих поз
установил,
геном обра
механизмов
классам х
О. Г. Алекс

Посколь
одной из
химической
представля

Процессы к

Общие меха
без рассмот
кумуляции
тивные и ко
сохранность
протеканием
случае разв
коплением в
ляция) или
кумуляция).
некоторые п
что о «накоп
ными оговор
кажется до
принять, что
на биологиче
после диссо
может сохра
неполного во
воздействия

Рис. 2. Тип
ного действи
в зависимости
вводимой
ган Ю. С., 19
1 — ФОС; 2 —
маты; 3 — хло
соединения;
соединения.

Возникновение такого рода толерантности возможно при введении в организм лекарственных препаратов-иммунодепрессантов, а также при попадании некоторых химических соединений, обладающих иммунодепрессивными свойствами (например, алкилирующих соединений). Расшифровка данного феномена с теоретических позиций была произведена М. Chase (1959), который установил, что вероятность химического аллергена стать толерогеном обратно пропорциональна его антигенности. Особенности механизмов иммунологической толерантности к различным классам химических соединений изложены в монографии О. Г. Алексеевой, Л. А. Дугево (1978).

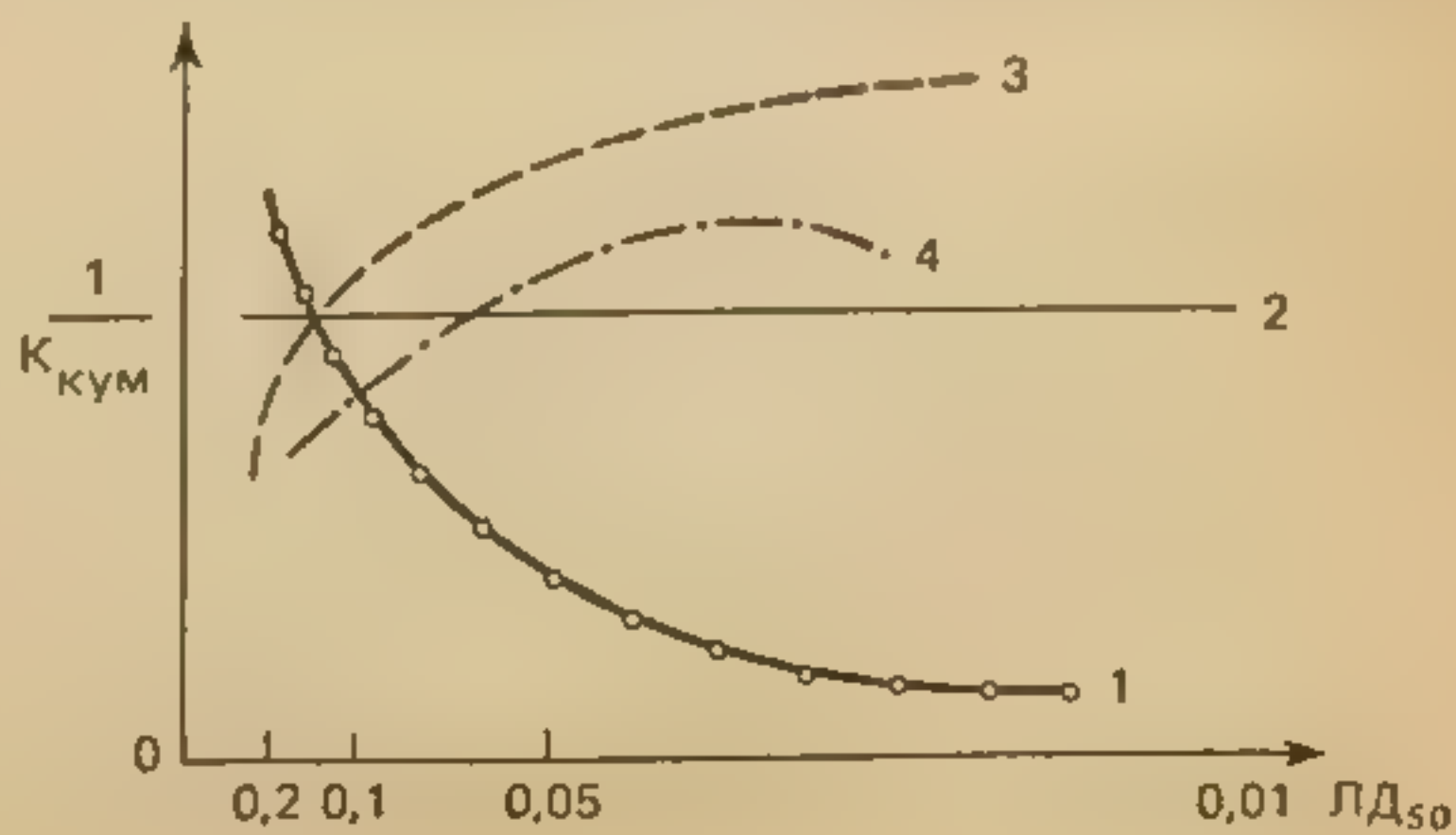
Поскольку феномен иммунологической толерантности является одной из основ научной разработки борьбы с аллергиями химической этиологии, дальнейшие исследования в этой области представляются особенно актуальными.

Процессы кумуляции

Общие механизмы хронической токсичности не могут быть поняты без рассмотрения соотношения двух взаимосвязанных процессов — кумуляции и привыкания. Привыкание развивается, когда адаптивные и компенсаторные возможности организма обеспечивают сохранность гомеостаза на уровне, совместимом с нормальным протеканием основных физиологических процессов. В противном случае развивается патологическое состояние, связанное с накоплением в организме токсического вещества (материальная кумуляция) или «накопление» вредных изменений (функциональная кумуляция). Однако в это представление необходимо внести некоторые поправки, касающиеся токсикодинамики. Дело в том, что о «накоплении эффекта» можно говорить лишь с определенными оговорками. Вообще понятие «накопление» эффекта нам кажется довольно неопределенным. Более логичным было бы принять, что после однократного воздействия токсического агента на биологическую мишень (например, рецептор) какое-то время после диссоциации лиганд-рецепторного комплекса рецептор может сохранять состояние повышенной чувствительности в силу неполного восстановления своей конформации. При возобновлении воздействия могут произойти биологически более значимые

Рис. 2. Типы кумулятивного действия пестицидов в зависимости от величины вводимой дозы [Каган Ю. С., 1981].

1 — ФОС; 2 — дитиокарбаматы; 3 — хлорорганические соединения; 4 — диеновые соединения.



конформационные изменения рецептора или изменения распространяются на рецепторы, оставшиеся свободными при первом контакте с ядом. Отсюда следует, что правильнее говорить не о «накоплении эффекта», а о чувствительности реагирующих биомишеней.

Кроме того, следует учитывать возможность снижения детоксицирующей способности организма при повторных введениях некоторых ядов.

Ю. С. Каганом установлены 4 типа зависимости характера и степени кумуляции от доз токсических веществ (рис. 2):

а) степень кумулятивного действия уменьшается при снижении ежедневно вводимой дозы. Такой тип характерен для многих высокотоксичных фосфорорганических пестицидов (ФОП). Они не особенно опасны с точки зрения способности вызывать хронические отравления при длительном воздействии малых доз. Однако при прогнозировании следует проявлять осторожность вследствие возможности возникновения хронических эффектов за счет влияния метаболитов. Например, ФОП, имеющие в молекуле паранитрофенольную группу (тиофос, метафос и др.), при хроническом воздействии вызывают анемию и другие изменения крови, которые, по-видимому, не связаны с основным антихолинэстеразным типом влияния вещества; хлорсодержащие ФОП (хлорофос и ДДВФ) оказывают токсическое действие на печень; фталофос, содержащий фталимидную группу, и сайфос, имеющий в молекуле триазиновое кольцо, влияют на почки и т. п. Эти явления можно не заметить, если при определении кумулятивного действия ориентироваться только на смертельный исход (необходимы соответствующие биохимические, физиологические и морфологические исследования);

б) степень кумулятивного действия не зависит от ежедневно вводимой дозы. На графике при этом мы видим прямую линию, параллельную или почти параллельную основанию. Такой тип характерен для некоторых дитиокарбаматов (тетраметилтиурамдисульфид). Эта группа более опасна, так как хроническое отравление может проявляться при поступлении в организм не только больших, но и малых доз вещества;

в) степень кумулятивного действия увеличивается с уменьшением доз вещества, ежедневно вводимого в организм. Это свойственно некоторым хлорорганическим углеводородам. Они могут оказывать хроническое воздействие в очень малых дозах и, естественно, потенциально наиболее опасны;

г) степень кумулятивного действия изменяется двухфазно. Вначале с уменьшением дозы она возрастает, а затем снижается. По такому типу влияют некоторые хлорированные углеводороды диенового синтеза (альдрин, дильдрин).

Критерии хронического действия химических веществ

Критерии хронического действия химических веществ занимают центральное место в проблеме физиологических механизмов развития интоксикаций при длительном действии малых доз (концентраций) ядов. Этому вопросу посвящена огромная литература. Еще классики отечественной профессиональной токсикологии Н. В. Лазарев и Н. С. Правдин специально останавливались на проблеме критериев оценки хронического действия, видя в них основу нормирования химических веществ в производственных условиях. Н. В. Лазарев (1938), рассматривая термины «предпатология», «метатоксическое действие», «прединтоксикационная депрессия», «химическая депрессия трудовых процессов», подчеркивал их несовершенство и трудности размежевания этих понятий, полагая, что необходимо учитывать методы, с помощью которых выявляются те или иные признаки хронического действия ядов. Н. С. Правдин, концентрируя свое внимание на так называемой «депрессии трудовых процессов», предлагал в качестве метода определения «нижнего параметра токсичности» (т. е. порога действия) использовать показатели мышечной (физической) работоспособности и состояние центральной нервной системы. Наиболее полная сводка работ по этой проблеме содержится в монографии И. В. Саноцкого, И. П. Улановой (1975), посвященной критериям вредности в гигиене и токсикологии. Авторы этой работы подвели итог широкому обсуждению в отечественной литературе проблемы гигиенического нормирования и на конкретных примерах обосновали систему методических подходов в оценке токсичности и опасности химических веществ. Аналогичные вопросы рассматривались также в книгах А. А. Голубева и соавт. (1973) и «Основы общей промышленной токсикологии» (1976). Центральными проблемами были и остаются проблема определения порога хронического действия яда и связанная с ней проблема границ между нормой и патологией при длительном контакте организма с химическими веществами. В англо-русском глоссарии избранных терминов по профилактической токсикологии (1982), выпущенном центром международных проектов ГКНТ, дается следующее определение порога хронического действия: «Порог вредного хронического действия — минимальная концентрация (доза) вещества в объекте окружающей среды, при воздействии которой в организме (при конкретных условиях поступления вещества и стандартной статистической группе животных) возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология». Данное определение представляет собой одну из первых удачных попыток формализовать центральное понятие профилактической токсикологии. Следовало бы, однако, оговорить, что это определение касается не всех объектов окру-

жающей среды (лучше сказать, компонентов окружающей среды), а только тех, которые являются чужеродными. Дело в том, что достоверное изменение ряда физиологических показателей происходит, например, после приема пищи (лейкоцитоз, увеличение содержания сахара в крови, липемия и т. д.). Однако на основании этих изменений никому не придет в голову мысль запретить употребление пищи. Следовательно, при контакте с химическими веществами целый ряд сдвигов носит характер физиологических, приспособительных реакций. Однако в литературе все еще продолжают появляться высказывания о том, что по крайней мере по отношению к некоторым группам веществ, относящимся к «чуждым для организма» (ксенобиотикам), любые проявления их действия следует считать недопустимыми и их предельно допустимые концентрации не могут быть «нормативами», как не может быть нормальным их присутствие (в любом количестве) в окружающей среде. В связи с этим вместо «нормирования» предложено употреблять термин «регламентирование» химических веществ [Степанский Г. А., 1976]. Считая, что термин «регламентирование» вполне может найти (и находит) широкое применение наряду с термином «гигиеническое нормирование», следует остановиться на вопросе разграничения химических веществ на чуждые для организма (ксенобиотики) и не чуждые, встречающиеся постоянно в организме человека и животных. Такое разделение более чем условно. В соответствующем разделе (см. гл. 6) будет специально указано на отсутствие качественной разницы между действием эндогенных (свойственных организму) и экзогенных («чужеродных») веществ. Анализ показывает, что подавляющее большинство так называемых экзогенных веществ, по мере совершенствования аналитической техники и использования для биологических исследований газовой хроматографии и масс-спектрометрии, обнаруживается в составе биологических сред, в органах и тканях животных и человека. Помимо широко известных примеров, таких как наличие металлов-микроэлементов, можно привести данные последних лет, свидетельствующие о том, что предельные углеводороды, например этан, пропан и пентан, считавшиеся типичными ксенобиотиками, постоянно образуются в организме животных и человека при перекисном окислении липидов, за счет разложения перекисей ненасыщенных жирных кислот [Frank H. et al., 1980]. Поэтому совершенно правильно в определении понятия «порога вредного действия» и «пороговых концентраций» сказано о том, что не любые сдвиги свидетельствуют о вредном действии химических веществ, а лишь те, которые выходят за пределы физиологических приспособительных реакций.

Второй вопрос, который возникает при рассмотрении определений порога вредного хронического действия, связан с выяснением пределов физиологических приспособительных реакций. Какие реакции и какие изменения следует считать незначитель-

ными, фиксирующие за знание этих показателей деятельности различия держится (1978). П. не одномо из которых ряд стадий цессов хронических реакций и компенсации и в том на различия физиологии нии порога границы м нарушенны

Для этого приемов. П. нарушения потомства и отнесены к а должны р ческого пат сдвигам и у

Другим организма целой серии разнообразных химической «нагрузочные» или компенсаторные «нагрузочные» особенностей. Например, в изучении хронического порога ее вредных нагрузок острое кислородное голодание (помещение где постепенное исследование работоспособности наркотический

4*

ными, физиологическими и какие следует оценивать как выходящие за пределы нормы? Отправной точкой должно служить знание этой нормы, т. е. знание пределов колебаний тех или иных показателей у интактных животных и человека в процессе жизнедеятельности. Сводка таких «нормативных» показателей состояния различных физиологических и биохимических систем содержится в обстоятельной работе И. М. Трахтенберга и соавт. (1978). Переход от «нормы» к химической патологии происходит не одномоментно. Существует целая серия переходных состояний, из которых И. В. Саноцкий и И. П. Уланова (1975) выделяют ряд стадий, отражающих различные степени соотношения процессов хронической интоксикации и адаптации: стадия первичных реакций или стадия первичной декомпенсации, стадия адаптации и компенсации, вторичной декомпенсации, причем стадии компенсации и вторичной декомпенсации могут переходить друг в друга на различных этапах хронического процесса. Наконец — стадия физиологической адаптации. Задача исследователя при определении порога вредного действия как раз и состоит в определении границы между физиологической адаптацией и компенсацией нарушенных функций [Саноцкий И. В., Уланова И. П., 1975].

Для этой цели предложена система различных методических приемов. Предполагается, что изменения, сопровождающиеся нарушениями генеративной функции и уменьшением численности потомства в первом или даже во втором поколении, не могут быть отнесены к разряду показателей физиологической адаптации, а должны рассматриваться как признаки декомпенсации хронического патологического процесса, ведущего к популяционным сдвигам и угрожающего численности вида.

Другим методическим приемом является оценка единства организма и среды обитания, производимая с использованием целой серии различных «нагрузочных» тестов. Применяются разнообразные функциональные либо экстремальные нагрузки химической, физической или биологической природы. Такие «нагрузочные» тесты позволяют выявить уменьшение адаптационных или компенсаторных возможностей организма. Характер этих «нагрузочных» тестов или функциональных проб зависит от особенностей действия яда и может быть весьма разнообразным. Например, в опытах Л. А. Тиунова и В. В. Кустова (1980) при изучении хронических эффектов окиси углерода и определении порога ее вредного действия широко использовался метод экстремальных нагрузок: острое рентгеновское или гамма-облучение, острое кислородное голодание при нахождении животных в замкнутом объеме ограниченного размера, «подъем на высоту» (помещение подопытных и контрольных животных в барокамеру, где постепенно создавалось разрежение воздуха) и др. Сравнительное исследование таких функциональных нагрузок, как статическая работоспособность, голодовая, спиртовая пробы, гексеналовый наркоз, анодизация головного мозга, показало, что при

действию ядов-неэлектролитов наиболее информативным является использование последнего из перечисленных тестов [Павленко С. М. и др., 1975].

Наконец, в специальную группу методических приемов, помогающих разграничить явления физиологической адаптации от патологии, относится исследование биохимических и в первую очередь ферментных показателей. Л. А. Тиунов и В. В. Кустов в специальной работе рассмотрели значение ферментных показателей для определения порогов действия химических веществ. Оказалось, что увеличение или уменьшение активности тех или иных ферментных систем еще не говорит о нарушениях гомеостаза. Изменениями, свидетельствующими о нарушении гомеостаза, следует считать такую степень ингибирования ферментной системы, которая сопровождается соответствующим увеличением в организме уровня субстрата этого фермента. Учитывая, что метаболические циклы контролируются ключевыми ферментами, любое изменение их активности под воздействием яда отражается на функционировании всего цикла (принцип песочных часов) и может говорить об ощутимых гомеостатических сдвигах и развитии химической патологии. Предлагалось также широко использовать функциональные нагрузочные тесты, специфические по отношению к той или иной ферментной системе, и исследовать соотношения между отдельными биохимическими показателями. Уже тогда, в 70-х годах, наметилась тенденция и при разработке критериев различения приспособительных реакций организма от реакций «предпатологических и патологических» в условиях хронического действия химических веществ использовать исследование не отдельных показателей, а биологических подсистем и систем для оценки состояния организма как единого целого.

За последнее десятилетие проблема распознавания качественно различных состояний на грани нормы и патологии привлекала к себе острое внимание в связи с развитием исследований по космической медицине и по изучению адаптации к необычным климатогеографическим условиям [Баевский Р. М., 1979]. Эти состояния рассматриваются как ряд последовательных стадий адаптационного процесса. Различают 4 типа таких состояний. В ответ на хроническое действие факторов малой интенсивности, в том числе и химических веществ, может развиваться пограничное состояние. В этом состоянии исследуемые показатели могут выходить за пределы своих среднестатистических норм, но при сохранении функционального резерва. Другими словами, это состояние полноценной физиологической адаптации, которое иногда трактуется как климатогеографическая или профессиональная норма. При увеличении длительности или интенсивности воздействия развиваются следующие стадии: состояние напряжения, перенапряжения и предболезни, причем стадия предболезни может подразделяться на два периода: истощение механизмов адаптации и собственно преморбидное состояние, характеризую-

шеюся су-
томов хр-
или дли-
к разви-
интоксик-
«разгран-
мой и па-
В дополн-
физиолог-
лагается
доз хими-
1) выя-
мостей п-
форме;
2) исс-
на различ-
3) оце-
«доза — гр-
исследуем-
4) пров-
стояний, и-
5) пост-
низма» и о-
На пер-
хроническо-
траций) пр-
точность и-
для обосно-
подход, гар-
а с другой-
возникающ-
ментов. Кро-
уменьшает-
эксперимент-
Рассмотр-
положение
по отдельны-
предусматри-
различных ко-
что главными
деленная огр-
обследования
получить зав-
и эффектом
действия (на-
но и выяви-
эффектом при-
яда. Наконец

щееся субклиническим течением и проявлениями отдельных симптомов хронической интоксикации. Дальнейшее возрастание силы или длительности воздействия химического вещества приводит к развитию явной химической патологии в форме хронической интоксикации тем или иным ядом. Наиболее подробно приемы «разграничения» или «диагностики» этих переходных между нормой и патологией стадий рассмотрены Б. М. Штабским (1983). В дополнение к существующим методам выявления признаков физиологической адаптации и компенсированной патологии предлагается использовать для оценки пороговых и подпороговых доз химических веществ следующие приемы:

1) выявление и формализация классических дозовых зависимостей по отдельным тестам при учете в градуированной форме;

2) исследование корреляционных связей между показателями на различных уровнях эффективных доз;

3) оценка адаптационных резервов организма по зависимости «доза — градуированный эффект» при функциональной нагрузке исследуемым веществам;

4) проведение индивидуальной диагностической оценки состояний, используя выявленные зависимости в качестве шкал;

5) построение зависимости «доза — время — состояние организма» и оценка по ней значения пороговых доз.

На первый взгляд, намеченная программа оценки эффекта хронического действия ядов и выявления пороговых доз (концентраций) представляется чрезмерно сложной. Однако высокая точность и надежность полученных результатов, используемых для обоснования конкретных величин ПДК, оправдывает такой подход, гарантируя, с одной стороны, сохранение здоровья людей, а с другой стороны, позволяет избежать излишних расходов, возникающих в случае внедрения в практику заниженных регламентов. Кроме того, такой подход, повышая точность нормативов, уменьшает вероятность их пересмотра и необходимость повторных экспериментальных исследований.

Рассмотрим отдельные положения предлагаемой схемы. Первое положение о необходимости выявления дозовых зависимостей по отдельным тестам при учете реакций в градуированной форме предусматривает исследование в хроническом эксперименте 3—5 различных концентраций. Наш опыт работы свидетельствует о том, что главными при этом являются выбор адекватных тестов и определенная ограниченность временных интервалов между периодами обследования экспериментальных животных. При этом необходимо получить зависимости не только между дозой (концентрацией) и эффектом при каком-то одном фиксированном времени воздействия (на 15-й, 30-й или 60-й день хронического эксперимента), но и выявить зависимость между временем воздействия и эффектом при той или иной фиксированной дозе (концентрации) яда. Наконец, хронический эксперимент позволяет выявить и

зависимость между дозой и временем воздействия при постоянстве биологического эффекта. В условиях острых интоксикаций такая практика получила определенное распространение в токсикологических исследованиях [Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1980].

В хронических опытах подобный подход сопряжен с известными трудностями. Для их преодоления необходимо математическое планирование эксперимента для того, чтобы еще до начала опыта определить общее количество животных, количество животных, необходимое для разовых обследований, количество исследований, интервал между ними и т. д.

Второе положение, связанное с исследованием корреляционных связей между показателями, представляется чрезвычайно важным. В работах Л. А. Тиунова и соавт. (1975, 1978, 1981) и Л. В. Тиуновой и А. П. Румянцева (1975) неоднократно поднимался вопрос о том, что при исследовании хронической токсичности и выявлении пороговых концентраций, вызывающих нарушение физиологической адаптации, важно не только и не столько исследование величин тех или иных показателей, но и оценка их сопряженности, оценка степени нарушения их синхронизации на различных уровнях организации живых систем от молекулярного, клеточного и до организменного. Не случайно синхронизация циклических процессов в организме рассматривается как важнейшая характеристика нормы [Трахтенберг И. М. и соавт., 1978]. Д. С. Саркисов (1975) указывает, что существенное значение в поддержании внутриклеточного гомеостаза имеет сохранение оптимальных взаимоотношений между составными частями клетки при непрерывном изменении ее функциональной активности, связанной с изменениями условий окружающей среды. В настоящее время практически для всех физиологических и биохимических процессов в организме животных и человека получены характеристики их цикличности и синхронизации с сопряженными системами в условиях нормальной жизнедеятельности. Для количественной оценки степени синхронизации различных циклических процессов, начиная от электроэнцефалографических изменений и кончая изменениями активности ферментных систем, используется математический аппарат и, в частности, корреляционный и факторный анализ. Из числа многочисленных литературных данных по этому вопросу приведем лишь результаты преимущественно собственных исследований. У интактных лабораторных животных и практически здоровых людей обнаруживаются корреляционные зависимости между индивидуальными колебаниями содержания эритроцитов в периферической крови и изменениями активности каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гемолитической стойкостью клеток крови [Клиорин А. И., Тиунов Л. А., 1974]. У обезьян *Macaca mulatta* выявлена обратная корреляционная зависимость между индивидуальными колебаниями уровня эритроцитов и активностью ДНКазы в сыворотке крови. Прямая корреляционная зависимость выявляется между содержанием

в крови э
Прямая к
ниями ур
[Тиунов
horsfieldi
ниями уро
ных групп,
козо-6-фос
6-фосфатде
связи с уро
гидрогеназ
ностью глю
ных групп в
ров может б
в процессе ф
отдельных
функционир
сивности де
реляционны
тельствующи
в первую оче
зависимости
уровень фун
ция и напря
1979]. Након
ности действ
корреляцион
ности «факто
при оценке
биологическ
оказать сущес
ций и служи
ческой токсич
больше и боль
ний. Так, исс
степени синхр
печени послу
токсичности ви
Аналогичные р
спиртом [Тиун
с помощью фа
показателями
токсического д
ингаляции [Ти
следует остано
курью и соав
между биохим
токсического де

в крови эритроцитов, гемоглобина и пероксидазной активностью. Прямая корреляционная зависимость существует и между колебаниями уровня лейкоцитов и активностью в них пероксидазы [Тиунов Л. А. и др., 1975]. В опытах с черепахами *Testudo horsfieldi* показана прямая корреляционная связь между колебаниями уровня холестерина в крови и содержанием сульфгидрильных групп, уровня пировиноградной кислоты и активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В свою очередь, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы находилась в прямой корреляционной связи с уровнем сульфгидрильных групп и активностью лактатдегидрогеназы. Количество лимфоцитов коррелировало с активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и уровнем сульфгидрильных групп в крови [Тиунов Л. А. и др., 1981]. Число таких примеров может быть продолжено. При воздействии химических веществ в процессе физиологической адаптации происходит изменение уровня отдельных показателей без нарушения их синхронизированного функционирования. Увеличение продолжительности или интенсивности действия химического агента вызывает перестройку корреляционных связей, разрушение одних и появление новых, свидетельствующих о напряжении адаптационных возможностей. При этом в первую очередь перестраиваются более слабые корреляционные зависимости, за счет которых и происходит перестройка на новый уровень функционирования, когда требуются активная мобилизация и напряжение всех функциональных систем [Баевский Р. М., 1979]. Наконец, на следующей стадии, при нарастающей интенсивности действия химического вещества, происходит разрушение корреляционных связей с одновременным изменением информативности «факторных весов». Использование факторного анализа при оценке корреляционных связей между интегрированными биологическими системами и подсистемами, по-видимому, может оказать существенную пользу в определении пороговых концентраций и служить одним из критериев развития процессов хронической токсичности. Постепенно этот прием стал занимать все больше и больше места в практике токсикологических исследований. Так, исследование с помощью корреляционного анализа степени синхронизации активности аминотрансфераз крови и печени послужило удачным критерием оценки хронической токсичности винилацетата [Тиунова Л. В., Румянцев А. П., 1975]. Аналогичные результаты были получены и в опытах с бутиловым спиртом [Тиунова Л. В., Остроумова Н. А., 1980]. Исследование с помощью факторного анализа корреляционных связей между показателями белой крови у обезьян явилось критерием оценки токсического действия фреона-114 B_2 в условиях его повторной ингаляции [Тиунов Л. А. и др., 1978]. Наконец, специально следует остановиться на целой серии интересных работ Р. В. Меркурьевой и соавт. (1982), посвященных использованию связей между биохимическими показателями в качестве критериев токсического действия химических веществ. Так, с помощью мно-

жественного корреляционного анализа исследовались корреляционные зависимости между биохимическими и гематологическими показателями при постоянном пероральном поступлении анилина с питьевой водой. При этом установлена тесная связь между изменениями метгемоглобина, гемоглобина, количеством эритроцитов в крови, содержанием нейраминовой кислоты, активности ацетилэстеразы и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в сыворотке крови. Корреляционные зависимости между уровнем нейраминовой кислоты в печени и сыворотке исследовались при воздействии сероуглерода, хрома, хлоропрена и служили показателями гепатотоксического действия исследуемых веществ. В условиях интоксикации тетрахлоридом углерода исследовались корреляционные зависимости между активностью гиалуронидазы и кислой фосфатазы в печени и сыворотке крови. Все вышеизложенное позволяет считать, что исследование корреляционных зависимостей в качестве критериев оценки переходных состояний от нормы к патологии может быть рекомендовано для практики изучения хронического действия ядов. При этом первостепенное значение приобретает исследование корреляций между показателями, характеризующими органный, системный и организменный уровень функционирования с первичными биохимическими механизмами действия ядов, выявление роли медиаторно-ферментативных и гормонально-ферментативных отношений с целью интеграции первичных и производных эффектов действия химических веществ [Штабский Б. М., 1982]. Классическим примером может служить исследование токсического действия фосфорорганических соединений. Выявление связи их антихолинэстеразного действия с функциональными и морфологическими сдвигами позволило установить порог их токсического действия на уровне 25 % угнетения активности холинэстеразы крови [Каган Ю. С., 1980]. Интересные примеры исследования корреляции между показателями, характеризующими различные уровни физиологической организации, содержатся в работе Р. В. Меркурьевой и соавт. (1982). В условиях воздействия ацетата свинца исследована корреляционная связь между изменениями активности β -галактозидазы в ткани гонад и семенной жидкости и уменьшением осмотической устойчивости и времени подвижности сперматозоидов. Другим примером исследования процессов интегрирования биохимических и физиологических показателей на разных системных уровнях могут служить работы Л. А. Тиунова и соавт. (1974). Было показано, что увеличение активности ксантиноксидазы в печени белых крыс *de novo* при повторных воздействиях химических веществ сопровождается увеличением потребления кислорода печенью, увеличением P_{O_2} в мышцах и увеличением числа эритроцитов в периферической крови. В данном случае увеличение активности фермента, связанное с усилением его синтеза, коррелировало с изменениями на органном (потребление кислорода печенью, P_{O_2} в мышцах) и системном (увеличение

количества
послужил
приемов
детоксика
реакций
Исследую
и биохим
ции жив
представл
связи сле
И. П. Ула
подчерки
ствия хим
регистрир
лирования

Исклю
ных сдвиг
у людей п
в концент
интоксика
например,
ших возду
превышаю
каких-либ
ной работ
внимания,
лась тонка
нарушения
действию с
В. В. Куст
исследовал
вольцев, по
термоокисл
минеральны
ной газовой
масел, у и
психомотор
лась реакц
со стороны
работоспос
вольцев, Л.
и соавт. (19
ческих угле
не вызываю
отчетливое
толуола и
работоспос
ций, ухудша

количества эритроцитов в крови) уровнях. Эти исследования послужили исходным пунктом для разработки методических приемов интегрированной оценки функционирования систем детоксикации, лежащих в основе формирования адаптивных реакций при действии химических веществ на организм (см. гл. 4). Исследуя корреляционные зависимости между физиологическими и биохимическими показателями на различных уровнях организации живых систем, мы получаем количественно выраженное представление о состоянии регуляторных систем организма. В этой связи следует вновь вернуться к работе И. В. Саноцкого и И. П. Улановой (1975), в которой авторы совершенно справедливо подчеркивают, что решающим признаком повреждающего действия химических веществ, наряду с необратимым характером регистрируемых повреждений, является изменение качества регулирования жизненных процессов.

Исключительную важность в оценке начальных функциональных сдвигов имеют наблюдения за нарушением работоспособности у людей при кратковременных воздействиях химических веществ в концентрациях, еще не вызывающих клинических признаков интоксикаций, но превышающих предельно допустимые. Так, например, многочисленные исследования на добровольцах, дышавших воздухом, содержащим окись углерода в концентрациях, превышающих ПДК, показали, что у испытуемых при отсутствии каких-либо жалоб регистрируется отчетливое снижение умственной работоспособности. Происходило существенное снижение внимания, замедлялась скорость психомоторных реакций, изменялась тонкая координация движений. Многочисленные примеры нарушения умственной работоспособности у испытуемых при воздействии окиси углерода обобщены в работе Л. А. Тиунова, В. В. Кустова (1980). В. В. Кустов и соавт. (1977) специально исследовали характер нарушений умственной деятельности добровольцев, подвергавшихся ингаляционному воздействию продуктов термоокислительной деструкции ряда синтетических материалов, минеральных и синтетических масел. При действии пироаэрозольной газовой смеси, образующейся при пиролизе синтетических масел, у испытуемых отмечались нарушения скорости простой психомоторной реакции, изменялась корректурная проба, замедлялась реакция на внешний стимул и регистрировались сдвиги со стороны ряда других, косвенных показателей умственной работоспособности. В серии работ, выполненных с участием добровольцев, Л. А. Тиунов и соавт. (1982, 1982а), И. И. Даценко и соавт. (1982) показали, что 30-минутное воздействие ароматических углеводородов в концентрациях, превышающих ПДК, но не вызывающих клинических признаков интоксикации, вызывает отчетливое снижение работоспособности. При действии бензола, толуола и стирола в первую очередь нарушалась умственная работоспособность. Замедлялась скорость психомоторных реакций, ухудшались показатели, характеризующие состояние внима-

ния и памяти. Эти данные свидетельствуют о том, что даже начальные адаптивные сдвиги, возникающие в ответ на «химические возмущения» малой интенсивности, «улавливаются» интегративной деятельностью мозга, которая как бы сигнализирует организму о возможных нарушениях гомеостаза.

Рассматривая критерии хронического действия химических веществ, мы сконцентрировали внимание на наиболее сложной и в то же время все еще недостаточно разработанной области: разграничении признаков физиологической адаптации от признаков компенсированной патологии.

В аспекте этой же проблемы нам представляется необходимым рассмотреть вопрос о возможности изучения хронического действия химических веществ по изменению критериев, определяющих иммунный статус организма.

Иммуотропное действие химических веществ

Иммунная система явилась предметом пристального внимания и изучения в качестве мишени воздействия ксенобиотиков сравнительно недавно. Причиной столь позднего проявления интереса к иммунной системе является отсутствие убедительных фактов, свидетельствующих о том, что токсическое вещество при однократном применении может вызывать значительные нарушения иммунитета. Результаты воздействия на иммунную систему ксенобиотиков получены в основном при хронической интоксикации. В значительной степени интерпретация полученных данных затруднялась из-за неадекватности применяемых методик и сложности экстраполяции результатов, полученных в опытах на животных, на человеческий организм. Кроме того, патология, в основе которой лежат нарушения функционирования иммунной системы, часто бывает замаскирована сопряженными изменениями со стороны других систем. Вышеперечисленные сложности привели к тому, что в настоящее время, несмотря на то, что необходимость токсико-гигиенической оценки влияния ксенобиотиков на иммунный статус организма не вызывает сомнений, единая система такой оценки находится на первоначальном этапе разработки.

П. Ф. Здродовский рассматривал иммунологические реакции как особую категорию механизмов гомеостаза, подчиняющихся основным физиологическим закономерностям. Интоксикация, нарушая регулирование гомеостаза, является, в соответствии с нашей концепцией [Голиков С. Н., 1980], «токсическим стрессом», при котором в процесс вовлекаются, согласно триаде Селье, не только нервная и эндокринная, но и иммунная система. С этой точки зрения, перестройку иммунной системы в ответ на воздействие токсического ксенобиотика следует считать биологически целесообразной и направленной на устранение вызванных отклонений. Однако возможности иммунологического регулирования нарушений гомеостаза в химической патологии ограничены

только к
ствии с т
«второй
ксенобио
Имму
щих об
интерпре
мунная с
каждый
компетен
нения ба
к увелич
Иммунна
ного или
собна вы

Кроме
систему м
молекуляр
химическу
новится
имеет мес
других зв
линов мо
существен
тому обща
малоинфо

Послед
иммунной
химически
соры носит
мости от
мулирующ
интерпрета
тельности
универсал
иммунную
иммуотро

Анализ
кибернетик
устойчивос
что обеспе
гомеостаза
и возможн
ровании ее
функциони
ев приводи
системы на
воздействи

только кататоксическим типом реакций. Это находится в соответствии с теорией Р. Grabar (1975), рассматривающего антитела как «второй эшелон защиты», действующий в тех случаях, когда ксенобиотики устойчивы к действию ферментов.

Иммунная система имеет целый ряд особенностей, позволяющих объяснить методологические сложности, возникшие при интерпретации результатов взаимодействия ксенобиотик — иммунная система. Прежде всего, иммунный статус индивидуален и в каждый момент является отображением взаимодействия иммунокомпетентных клеток различных типов. Некомпенсированные изменения баланса количества и активности этих клеток приводят к увеличению или уменьшению активности иммунной системы. Иммунная супрессия повышает риск возникновения инфекционного или онкологического заболевания. Иммуностимуляция способна вызвать нарушения в системе аутоиммунных процессов.

Кроме того, токсическое действие ксенобиотиков на иммунную систему может быть опосредованным. Например, некоторые низкомолекулярные соединения способны в такой степени изменять химическую конфигурацию клеточной поверхности, что она становится аутоантигенной. Очевидно, возможен вариант, когда имеет место одновременный эффект супрессии одних и стимуляции других звеньев системы. Общий уровень синтеза иммуноглобулинов может быть не изменен, однако в ряде случаев бывает существенно нарушена пропорция между классами антител. Поэтому общая оценка иммунного статуса организма обычно является малоинформативной.

Последствия взаимодействия ксенобиотиков с элементами иммунной системы организма часто непредсказуемы, а разделение химических соединений на иммуностимуляторы и иммуносупрессоры носит условный характер. Одно и то же соединение в зависимости от состояния иммунной системы может вызвать как стимулирующий, так и супрессивный эффект. Еще более сложна интерпретация результатов при варьировании дозы, продолжительности и режима воздействия ксенобиотиков. Поэтому более универсальным термином, характеризующим воздействие на иммунную систему химических соединений, по-видимому, является иммуотропность.

Анализируя особенности иммунной системы в терминах кибернетики, следует отметить, что в ее основе заложен принцип устойчивости, связанный с взаимодействием всех ее звеньев, что обеспечивает стационарность конечного звена — иммунного гомеостаза. Достигается это динамичностью, многоконтурностью и возможностью функционирования элементов системы при варьировании ее параметров в широком диапазоне. Однако длительное функционирование системы с измененными параметрами ее звеньев приводит к заболеванию. Связи между звеньями иммунной системы настолько лабильны, что элементы системы улавливают воздействие ксенобиотиков с большой чувствительностью, и это

позволяет использовать данное качество как индикатор. Такое качество достаточно хорошо объяснимо, ибо в процессе эволюции сформировалось одно из свойств иммунной системы — уникальная способность «узнавать» не только свои, но и чужие антигены.

Чаще всего изменения в иммунной системе свидетельствуют о серьезных нарушениях в других системах. По существу, нарушения иммунологического надзора под влиянием ксенобиотиков только «вершина айсберга» патологического процесса. Учитывая, что нервная, эндокринная и иммунная системы функционально связаны, по изменениям иммунологических показателей можно заподозрить наличие заболевания. Иммунологические показатели более информативны, чем иммуногенетические или показатели, свидетельствующие о тератогенном и эмбриотоксическом действии соединений. Следует отметить, что информативную значимость иммунологические показатели приобретают при сопоставлении всей совокупности данных. Репрезентативность данных и отбор наиболее существенных показателей являются в настоящее время предметом активного обсуждения. Имеется несколько наборов методов или «панелей методов», претендующих на использование в практике иммунотоксикологии. Панель методов, рекомендованных национальной токсикологической программой США, содержит:

1. Изучение устойчивости организма к бактериальным и раковым клеткам.
2. Клеточная реакция на митогены.
3. Развитие гиперчувствительности замедленного типа на Т-зависимые антигены.
4. Количество антителообразующих клеток.
5. Количество и уровень иммуноглобулинов.
6. Клеточные функции костного мозга.

Б. С. Утешев (1984) считает, что для изучения иммуотропного действия препаратов необходимо сочетание набора иммунофармакологических, иммунохимических и иммуноцитологических методов:

Иммунологическая система	Методы
Клеточный иммунитет	Реакция замедленной гиперчувствительности Реакция трансплантат против хозяина Реакция отторжения аллотрансплантата
Гуморальный иммунитет	Синтез сывороточных антител (IgM, IgG, IgA, IgE) Иммунный ответ на различные растворимые и корпускулярные антигены и определение антитело- и розеткообразующих клеток
Фагоцитоз	Клиренс очищения Общее число перитонеальных макрофагов Переживающая способность макрофагов
Митогенный эффект	Смешанная культура лимфоцитов Реакция на митогены (фитогемагглютинин, LPS, ConA)
Общая оценка иммунной системы	Определение Т-, В- и А-клеток Оценка хелперного и супрессорного эффекта

Токсичность
нарушения
ческих соо
прочно за
единиц.

Действ
чаях могу
интоксика
при хронич
развиваетс
(изменение
гов привод
акрилатов)

Результ
системой м
(супрессия
явление ка
ный гомеос

Основны
воздействие

Функционально
состояние

Гиперактивность

Гипоактивность
(супрессия)

В качестве
по механиз
стадии имму
дии иммуног
клеток. Перв
ного и миел
мозг (количе
7). Второй э

Токсикологи начали проявлять интерес к иммунологическим нарушениям, связанным с хроническими воздействиями химических соединений, с 70-х годов, когда аллергические заболевания прочно заняли 5-е место в мире среди прочих нозологических единиц.

Действительно, нарушения иммунной системы в отдельных случаях могут играть ведущую роль в патогенезе хронической интоксикации. Так, Е. А. Маврина и соавт. (1979) установили, что при хроническом воздействии акрилатов патологический процесс развивается лишь при нарушении иммунологического гомеостаза (изменение кооперативного эффекта Т-, В-лимфоцитов и макрофагов приводит к нарушению способности осуществлять элиминацию акрилатов).

Результатом взаимодействия химических веществ с иммунной системой может быть как гиперактивность, так и гипоактивность (супрессия). Иммунологические феномены и их клиническое проявление как результат влияния химических соединений на иммунный гомеостаз нами систематизированы в табл. 7.

Основные звенья иммунной системы, на которые возможно воздействие химических соединений, представлены на схеме 16.

Таблица 7

Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз

Функциональное состояние	Иммунологические феномены	Примеры клинического проявления
Гиперактивность	Контактная гиперчувствительность Аллергия	Дерматиты
	Аутоиммунные реакции	Бронхиальная астма Крапивница Системная красная волчанка Пернициозная анемия Симпатическая офтальмия Зоб Хасимото
Гипоактивность (супрессия)	Ослабление «иммунологического надзора»	Онкологические заболевания
	Понижение резистентности к патогенным агентам Иммунологическая толерантность	Инфекционные заболевания Аллергия к химическим соединениям

В качестве критерия классификации химических соединений по механизму действия нами выбрано влияние на различные стадии иммуногенеза. Представляется возможным выделить 3 стадии иммуногенеза в зависимости от пролиферативной способности клеток. Первый этап — стадия дифференцировки клеток лимфоидного и миелоидного ряда до попадания в тимус или костный мозг (количество митозов на этой стадии достигает примерно 6—7). Второй этап — после выхода из тимуса и костного мозга

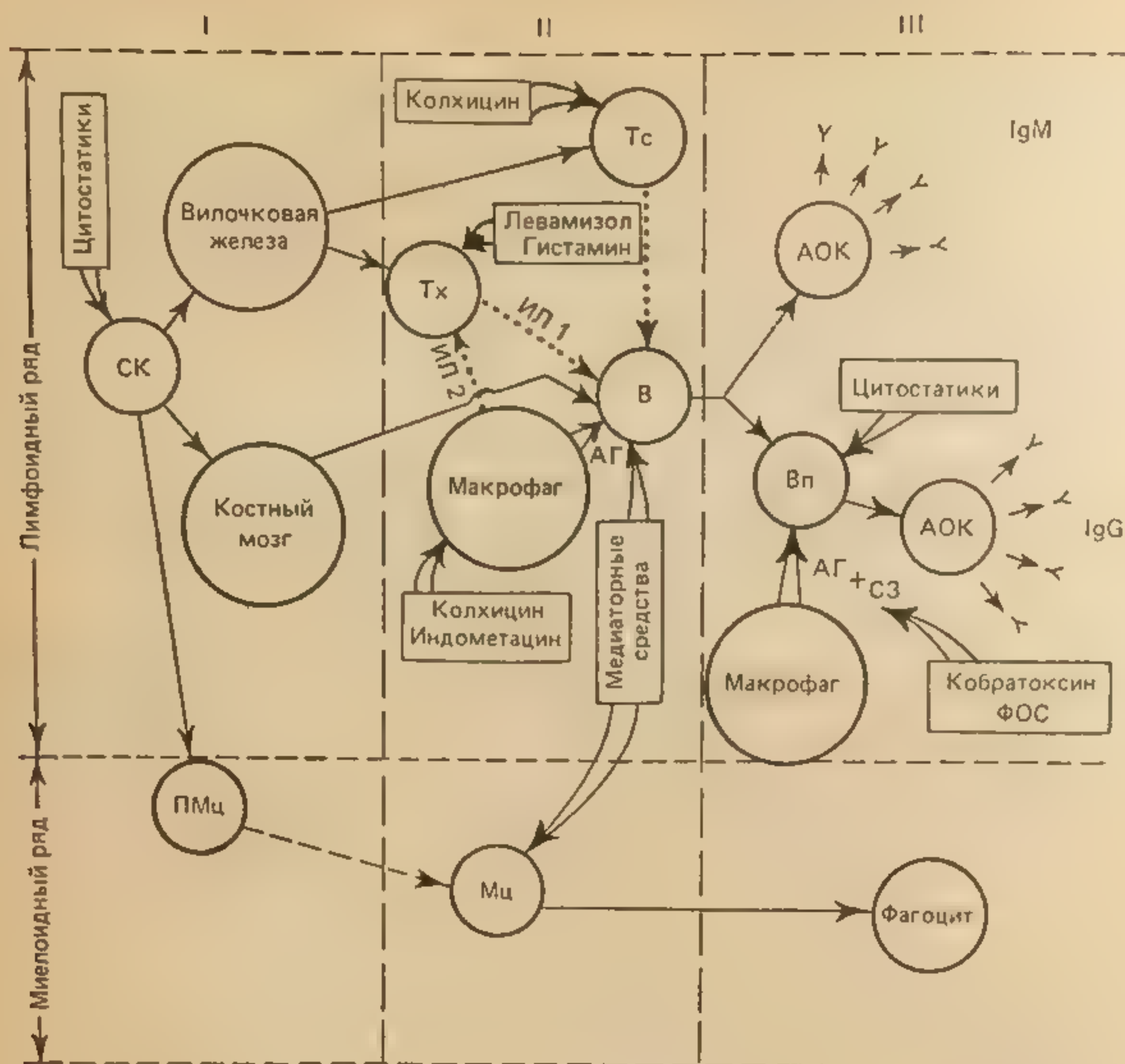


Схема 16. Основные звенья иммунной системы, на которые возможно воздействие химических соединений.

СК — стволовая клетка; ПМц — промиелоцит; В — В-лимфоцит; Тх — Т-лимфоцит хелпер; Тс — Т-лимфоцит супрессор; АОК — антителообразующая (плазматическая) клетка; Мц — дифференцированный миелоцит; АГ — антиген; СЗ — компонент комплемента; Y — IgM — антитела класса IgM; Y — IgG — антитела класса IgG; ИЛ1 — интерлейкин 1; ИЛ2 — интерлейкин 2; Вп — лимфоцит памяти; I, II, III — стадии иммуногенеза.

иммунокомпетентные клетки взаимодействуют по типу трехклеточной системы кооперации [Петров Р. В., 1983]. На данном этапе количество митозов клеток сравнительно невелико (2—3). Третий этап — образование эффекторных клеток: памяти, киллеров, антителообразующих и т. д. (количество митозов клеток сопоставимо с таковым на первом этапе).

Такое условное деление иммуногенеза позволяет разделить иммунотропные химические вещества на две большие группы.

К первой группе относятся соединения, влияющие на I и III стадии иммуногенеза; ко второй — вещества, влияющие на II стадию.

Влияние химических соединений первой группы выражается в основном иммунодепрессивным действием, при этом избирательность в отношении клеток лимфоидного ряда отсутствует (цитотоксический эффект). Исключением является циклофосфан, обладающий избирательностью в отношении клеток лимфоидного

ряда. Его иммунодепрессивное действие на лимфоциты проявляется в дозах, которые в 5 раз меньше доз, оказывающих иммунодепрессивный эффект на стволовые клетки.

Химические соединения первой группы различаются по ингибирующему влиянию на отдельные стадии белкового синтеза:

Стадия белкового синтеза	Химические соединения
Репликация ДНК	Алкилирующие вещества, афлатоксины, акридины, хинолины, антиметаболиты пуриновых и пиримидиновых оснований.
Транскрипция РНК	l-аманитин, винкристин, винбластин, колхицин, аналоги морфина
Трансляция РНК	Эметин, абрин, ризин

Наличие эстератического участка в структуре СЗ-компонента необходимого для запуска вторичного иммунного ответа высокоаффинных антител классов IgG, IgE, делает его мишенью для ингибирования фосфорорганическими соединениями и кобратоксином.

Действие соединений второй группы в основном осуществляется на II стадии иммуногенеза. Оно может выражаться как в супрессивном, так и в стимулирующем эффекте, в зависимости от мишени и дозы соединения. Подчас одно и то же соединение может проявлять как супрессивное, так и стимулирующее действие. Механизм действия соединений этой группы довольно разнообразен и связан с влиянием на клетки, участвующие в Т- и В-кооперации (действие на В-лимфоциты, Т-лимфоциты-помощники, Т-лимфоциты-супрессоры и макрофаги).

Влияние химических соединений на В-лимфоциты. Открытие фармакологических рецепторов на иммунокомпетентных клетках в конце 70-х годов подвело теоретическую базу для объяснения иммуотропного действия химических соединений. Так, обнаружение рецепторов к инсулину, гистамину, глюкокортикоидам, холинергическим и адренергическим веществам позволяет объяснить и прогнозировать механизм влияния веществ и последствия их воздействия на лимфоциты. Установлено, что наибольшее количество фармакологических рецепторов расположено на В-лимфоцитах. Общие закономерности направленности воздействия синапсотропных соединений на эффекторные свойства В-лимфоцитов сводятся к увеличению активности клеток при воздействии веществ холиномиметического типа действия и уменьшению активности при использовании холинолитиков. Соединения с адренергическим типом действия обладают противоположной направленностью эффектов.

Влияние химических соединений на Т-лимфоциты. Из соединений, обладающих выраженным сродством к Т-лимфоцитам-помощникам и оказывающих на них стимулирующее действие, наиболее признанным является левамизол. В отношении механизма действия препарата единого мнения нет. Некоторые авторы

считают, что левамизол изменяет уровень циклических нуклеотидов; другие отдают предпочтение его влиянию на процесс переноса кальция. В последнее время все больше данных в пользу того, что основной эффект левамизола связан с его иммуномоделирующим действием и репарацией функции лимфоцитов в случае их повреждения.

Из веществ, влияющих на активность Т-лимфоцитов-супрессоров, наибольшей избирательностью отличается алкалоид колхицин. Препарат ингибирует активность Т-лимфоцитов-супрессоров и широко используется при моделировании различных иммунопатологических состояний. Механизм действия колхицина заключается в том, что он избирательно парализует аппарат микротрубочек лимфоцитов, через который осуществляется секреция, в том числе и иммуносупрессорного фактора.

Влияние химических соединений на макрофаги. Одной из составных частей треугольника в клеточной кооперации является макрофаг. Оказалось, что эти клетки, являющиеся свободными накопителями поступающих в организм антигенов (точнее, их детерминант), подвержены влиянию различных химических соединений. Универсальным препаратом, действие которого распространяется на все эффекторные функции макрофага, является цитохалазин В (тормозит хемотаксис макрофага, его поглотительную функцию и в то же время усиливает секрецию). Интимный механизм действия цитохалазина В заключается в ингибировании желатинизации сократительного актиноподобного белка, что приводит к нарушению хемотаксиса и пиноцитоза макрофагов.

Некоторые химические вещества нарушают одну из важнейших функций, обуславливающих способность макрофагов к фагоцитозу — хемотаксис. Механизм нарушения этой функции различен: одни соединения дезагрегируют микротрубочки, что приводит к невозможности направленного перемещения макрофага (представителем такой группы соединений является колхицин). Другие влияют на серотониновые рецепторы, расположенные на поверхностной мембране макрофагов, и опосредованно через систему вторичных мессенджеров тормозят хемотаксис макрофагов.

Важнейшим фактором поглотительной функции макрофагов является слияние лизосом с фагоцитированным веществом. Препараты, препятствующие перемещению по микротрубочкам лизосом и цитоплазматической мембране, тормозят фагоцитоз: к ним относятся колхицин и винбластин. Аналогичный эффект вызывают ингибитор фосфодиэстеразы теофиллин и β -адреноблокатор изопротеренол, но механизм их действия в данном случае сводится к индуцированному через специфические мембранные рецепторы накоплению цАМФ. В то же время холиномиметические соединения, наоборот, усиливают фагоцитоз через активацию гуанилатциклазы и накопление цГМФ. Этот механизм также реализуется через соответствующие рецепторы. Необходимо выделить группу соединений, стимулирующих слияние лизосом с фагоцити-

рованным м
трибутилам
Функция
фагоцитозо
торной спосо
способствует
макрофага м
в том числе
точно больш
ную функци
простагланд
щие мембра
секрецию за
трубочек, а
кальция внут
Вышепере
иммунный го
стройствам
В связи с эти
действия хи
поставлена. К
токсикологич
группу поте
бензпирены,
тазин. Не выз
эффекта хими
паратов, стол
препаратов.
методологичес
дований.

рованным материалом за счет липофильности, — это хлорохин, трибутиламин, а также антибиотик рифампицин.

Функция макрофага не ограничивается только хемотаксисом и фагоцитозом, поскольку он является клеткой, обладающей секреторной способностью (в частности, выделение им интерлейкина I способствует активации Т-лимфоцитов-хелперов). Эта функция макрофага может быть стимулирована некоторыми соединениями, в том числе холиномиметическими. В то же время известно достаточно большое количество препаратов, ингибирующих секреторную функцию макрофагов. Так, α -адреномиметики, гистамин, простагландин E осуществляют свое влияние через соответствующие мембранные рецепторы. Колхицин и винбластин блокируют секрецию за счет избирательного ингибирования аппарата микротрубочек, а индометацин уменьшает секрецию, препятствуя току кальция внутрь клетки.

Вышеперечисленные механизмы влияния ксенобиотиков на иммунный гомеостаз, как было отмечено ранее, приводят к расстройствам и заболеваниям, подчас трудно предсказуемым. В связи с этим следует считать, что задача по оценке токсического действия химических веществ на иммунную систему только поставлена. Исследования, проведенные в рамках национальной токсикологической программы США в 1981 г., позволили выделить группу потенциально опасных иммунотропных соединений: бензпирены, этил- и метилкарбаматы, форболмиристат, прометазин. Не вызывает сомнений, что исследования иммунотропного эффекта химических соединений, в том числе и лекарственных препаратов, столь же необходимы, сколь и токсикологическая оценка препаратов. Это предполагает необходимость унифицирования методологических подходов и выработки единой программы исследований.

Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии химических веществ на организм

Биохимические механизмы токсичности представляют собой совокупность двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов. С одной стороны, это молекулярные механизмы повреждающего действия ядов, а с другой — процессы, связанные с молекулярными механизмами, компенсирующими повреждающее действие, направленными на сохранение и поддержание гомеостаза. И те и другие процессы с полным основанием могут быть отнесены к общим механизмам токсичности.

Особенно интенсивно в настоящее время развиваются исследования молекулярных механизмов поддержания гомеостаза. Эти исследования открывают новые пути для лекарственной профилактики и терапии отравлений, позволяют прогнозировать особенности метаболизма ксенобиотиков у разных видов животных [Caldwell J., 1980], характер комбинированного действия ядов [Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1974] и позволяют при регламентировании допустимых уровней воздействия химических веществ точнее разграничивать повреждающее действие от изменений, связанных с функционированием гомеостатических регулирующих систем [Stebbing A., 1981].

Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии химических веществ на организм можно условно разделить на два типа. Первый тип включает молекулярные механизмы, связанные с функционированием монооксигеназных систем гладкого эндоплазматического ретикулума и сопряженные с ними реакции конъюгации. Эти механизмы функционируют при действии на организм преимущественно липотропных соединений. Второй тип биотрансформации ядов объединяет молекулярные механизмы, локализованные в цитозоле, митохондриях, пероксисомах и лизосомах. Эти механизмы функционируют преимущественно при действии на организм водорастворимых соединений. В последние годы наиболее интенсивно исследовались монооксигеназные ферменты гладкого эндоплазматического ретикулума, выделяемого при дифференциальном центрифугировании в виде фракции микросом. Эти микросомальные ферменты получили название оксидаз со смешанными функциями (ОСФ), микросомальных монооксигеназ, ферментов свободного окисления. С рассмотрения их роли в процессах детоксикации ядов целесообразно начать обсуждение проблемы молекулярных механизмов поддержания гомеостаза при действии химических веществ на организм.

Микросомаль
Оксидазы со
и других орга

В состав м
ными сист
зависимые
ферменты
теидов, ж
реакции ко
преимущес
и ферменты

Оксидаз
болизме ли
ксилирован
ческих кол
вания, О-д
рования, о
десульфиро
превращени
ния нитро-
генировании
D. Park (19
тате этих р
ОН, NH₂,
легко вступ
ных соедин
и калом.

Оксидаз
ции биотра
генных сте
динов, пре
полиферме
ческом рет
цепями пер
этих завис
тронов явл
цитохрома
b₅, НАДФ
редуктаза.

Цитохро
широко ра
взаимодейс
образует ка
полосой по
название ф
и широта с
хроме Р-45
[Метелица

Микросомальные механизмы детоксикации.
Оксидазы со смешанными функциями печени
и других органов

В состав микросомальных ферментов, наряду с монооксигеназными системами, входят эстеразы (глюкозо-6-фосфатаза, Mg-зависимые нуклеозидфосфатазы, неспецифические эстеразы), ферменты синтеза белков липидов, фосфолипидов, гликопротеидов, желчных кислот, а также энзимы, катализирующие реакции конъюгации. Из их числа в механизмах детоксикации преимущественно участвуют оксидазы со смешанными функциями и ферменты, обеспечивающие процессы конъюгации.

Оксидазы со смешанными функциями участвуют в метаболизме липотропных ядов, катализируя реакции их С-гидроксилирования в алифатической цепи, в ароматическом и ациклических кольцах и в алкильных боковых цепях; N-гидроксилирования, O-дезалкилирования, S-дезалкилирования, N-дезалкилирования, окислительного дезамидирования и дезаминирования, десульфирования и эпоксидирования. Помимо окислительных превращений, эти ферменты катализируют реакции восстановления нитро- и азосоединений; реакции восстановительного дегалогенирования. Химизм этих реакций подробно рассмотрен в работах D. Park (1973), К. М. Лакина и Ю. Ф. Крылова (1981). В результате этих реакций ксенобиотики приобретают реактивные группы OH, NH₂, COOH, SH. Образующиеся таким путем метаболиты легко вступают в реакции конъюгации с образованием малотоксичных соединений, которые выводятся из организма с мочой, желчью и калом.

Оксидазы со смешанными функциями, катализирующие реакции биотрансформации липотропных ксенобиотиков, а также эндогенных стероидов, ненасыщенных жирных кислот и простагландинов, представляют собой полиферментный комплекс. Этот полиферментный комплекс локализован на гладком эндоплазматическом ретикулуме и связан с двумя немитохондриальными цепями переноса электронов. Общим аутооксидабельным звеном этих зависимых от НАДФ·Н и НАД·Н путей транспорта электронов является цитохром Р-450 [Арчаков А. И., 1975]. Помимо цитохрома Р-450, в состав этого комплекса входят цитохром b₅, НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктаза и НАД·Н-цитохром b₅-редуктаза.

Цитохром Р-450 представляет собой гемсодержащий белок, широко распространенный в тканях животных и растений. При взаимодействии с окисью углерода восстановленный цитохром образует карбонильный комплекс, характеризующийся атипичной полосой поглощения на 450 нм. Это обстоятельство и определило название фермента. Цитохрому Р-450 присущи многообразие форм и широта субстратной специфичности. Подробные данные о цитохроме Р-450 содержатся в ряде обзорных статей и монографий [Метелица Д. И., 1982; Alvares A., 1981]. Здесь же приводятся

лишь краткие сведения, необходимые для понимания механизма функционирования микросомальных монооксигеназ.

Белок цитохрома Р-450 синтезируется на рибосомах шероховатых мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Это установлено с помощью иммунохимических методов. Антитела против цитохрома Р-450 связывались преимущественно с рибосомами шероховатых мембран эндоплазматического ретикулума [Chance B., 1979].

Ключевым ферментом синтеза гема цитохрома Р-450 является синтетаза δ -аминолевулиновой кислоты. Стимуляция синтеза цитохрома Р-450 с помощью фенобарбитала сопровождается увеличением активности синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты [Калиман П. А., Подалко В. И., 1981]. В результате стимуляция синтеза апофермента сопровождается стимуляцией синтеза гема [Radmanabhan G., 1981]. Выделен ряд форм цитохрома Р-450, различающихся по молекулярной массе, субстратной специфичности, способности реагировать с флавопротеидом и по скорости гидроксилирования различных субстратов. Разнообразие форм цитохрома Р-450 не является результатом взаимопревращений одного и того же полипептида, а возникает вследствие синтеза *ad novo* различных белков [Radmanabhan G., 1981]. Помимо собственно цитохрома Р-450, среди его различных форм существенную роль играет цитохром Р-448. Он служит терминальной оксидазой в системе арилгидроксилаз, обеспечивающих, в частности, метаболизм полициклических углеводородов [Karrus A., Alvares A., 1977]. Синтез цитохрома Р-448 индуцируется 3-метилхолантеном и другими ПАУ. Способность к индуцированию *ad novo* на основе базальной активности цитохрома Р-450 его изоформ позволяет монооксигеназным системам осуществлять биотрансформацию разных липотропных ксенобиотиков.

Катаболизм цитохрома Р-450 начинается с энзиматического или аутооксидабельного превращения его в неактивную форму — цитохром Р-420, который катаболизируется по известным путям биотрансформации геминных структур. После разрыва связи с белковым компонентом гем подвергается воздействию микросомальной гемоксигеназной системы и превращается в биливердин. Активация гемоксигеназной системы, например с помощью CoCl_2 , сопровождается усилением катаболизма цитохрома Р-450 и снижением его уровня в печени [Калиман П. А., Подалко В. И., 1981].

Цитохром Р-450 является важнейшим компонентом микросомальной монооксигеназной системы, ответственным за активацию молекулярного кислорода и связывание субстрата. Помимо цитохрома Р-450, в состав этой системы входят НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктаза, цитохром b_5 и НАД·Н-цитохром b_5 -редуктаза.

НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктаза служит переносчиком электронов с восстановленного НАДФ на цитохром Р-450. Данный

флавопротеин
белков эндо
1979]. Конф
изменением
ния сульфат
ингибировал
вследствие к
сом [Anders
определена
содержит ФА
передавать э
акцепторы. Е
может служи

Цитохром
чие от цито
мембран эндо
[Karrus A.,
электроны не
и от НАД·Н
цепи транспо
фермент НАД
 b_5 -оксидореду
 b_5 , не фикси
эндоплазмати

Взаимодей
транспорта э
смешанными
работе [Lu A.
играют НАДФ
составляют
монооксигеназ

Важную р
оксигеназ иг
эндоплазмати
фолипиды ми
литической а
в прикреплен
матической се
пиды влияют н
Р-450 и ее ста
с В. И. Каса
была предпри
ного) анализа
тами, составл
белых крыс.
корреляционны
Наличие таких
онально тесно

флавопротеид связан с фракцией поверхностных мембранных белков эндоплазматического ретикулума [Девиченский В. М. и др., 1979]. Конформационные изменения мембран сопровождаются изменением активности фермента. Это показано в опытах с аммония сульфатом, который в малых дозах стимулировал, а в больших ингибировал активность НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы вследствие конформационных изменений белков мембраны микросом [Anders M., Gander J., 1979]. Молекулярная масса фермента определена равной 80 000. НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктаза содержит ФАД и ФМН [Jyanagi T., 1974]. Этот фермент способен передавать электроны не только на цитохром Р-450, но и на другие акцепторы. В реконструированных системах таким акцептором может служить цитохром с.

Цитохром b_5 представляет собой гемопротеид, который в отличие от цитохрома Р-450, расположенного в глубоких слоях мембран эндоплазматической сети, локализован на их поверхности [Karrus A., Alvares A., 1977]. Цитохром b_5 способен получать электроны не только от восстановленной формы НАДФ, но и от НАД·Н, участвуя в функционировании НАД·Н-зависимой цепи транспорта электронов. В состав этой цепи входит также фермент НАД·Н-цитохром b_5 -редуктаза (НАД·Н-феррицитохром b_5 -оксидоредуктаза — 1.6.2.2). Этот энзим, так же как и цитохром b_5 , не фиксирован строго на определенных участках мембран эндоплазматической сети, а способен менять свою локализацию.

Взаимодействие НАДФ·Н- и НАД·Н-зависимых систем транспорта электронов в процессе функционирования оксидаз со смешанными функциями подробно рассмотрено в специальной работе [Lu A., 1976]. Ведущую роль в метаболизме ксенобиотиков играют НАДФ·Н-зависимые реакции. НАД·Н-зависимые реакции составляют примерно лишь 10—30 % от общей активности монооксигеназных систем [Ueng Tsuu-Huei et al., 1980].

Важную роль при функционировании микросомальных монооксигеназ играет связь ферментных систем с мембранами эндоплазматической сети. Особенно важное значение имеют фосфолипиды микросом, которые обеспечивают поддержание каталитической активности монооксигеназной системы и участвуют в прикреплении ее компонентов к мембранам гладкой эндоплазматической сети [Ляхович В. В., Цырлов И. Б., 1978]. Фосфолипиды влияют на конформационные изменения молекулы цитохрома Р-450 и ее стабилизацию [Метелица Д. И., 1982]. Нами совместно с В. И. Касаткиным, В. И. Ивановой и С. П. Нечипоренко была предпринята попытка с помощью факторного (компонентного) анализа исследовать корреляционные связи между ферментами, составляющими микросомальные монооксигеназы печени белых крыс. При этом были обнаружены прямые и тесные корреляционные зависимости между цитохромами Р-450 и b_5 . Наличие таких связей не случайно. Цитохромы Р-450 и b_5 функционально тесно связаны. Они могут образовывать сложные гемопро-

теидные комплексы, в результате чего происходит стабилизация цитохрома Р-450 в каталитически активном конформационном состоянии, которое обеспечивает повышение скорости катализируемых им реакций [Уваров В. Ю. и др., 1983].

Оксидазам со смешанными функциями, участвующим в процессах детоксикации липотропных ксенобиотиков, посвящена обширная литература. Детально исследованы свойства и биологическая роль цитохрома Р-450 [Ахрем А. А. и др., 1978; Ullrich V., 1977], подробно описан механизм гидроксилирования химических веществ [Сергеев П. В. и др., 1976], дана общая характеристика микросомальных энзимов, проанализированы связи между микросомальными и митохондриальными цепями транспорта электронов путем межмембранного взаимодействия [Арчаков А. И., 1979; Чистяков В. В., Поспелова Л. П., 1982]. Все эти работы обобщены в ряде обзоров и монографий [Арчаков А. И., 1975; Метелица Д. И., 1982; Ляхович В. В., Цырлов И. Б., 1978; Тиунов Л. А., 1981; Gillett J., 1979; Movrin M., 1979]. Для токсикологии наибольший интерес представляют работы, которые связаны с исследованием промежуточных, побочных и конечных продуктов метаболизма ксенобиотиков. В этой связи представляется необходимым рассмотрение существующих схем биотрансформации химических веществ под воздействием оксидаз со смешанными функциями.

В литературе существуют описания целого ряда схем действия микросомальных монооксигеназ. Наибольшее распространение получила схема Эстабрука, Гильдебранта и Барона (схема 17), подробно рассмотренная в монографии Д. И. Метелицы (1982). По мнению этих авторов, вещество, подвергающееся биотрансформации (АН), на I стадии взаимодействует с окисленной формой цитохрома Р-450 (Fe^{3+}) с образованием фермент-субстратного комплекса ($АН \cdot Fe^{3+}$). На II стадии фермент-субстратный

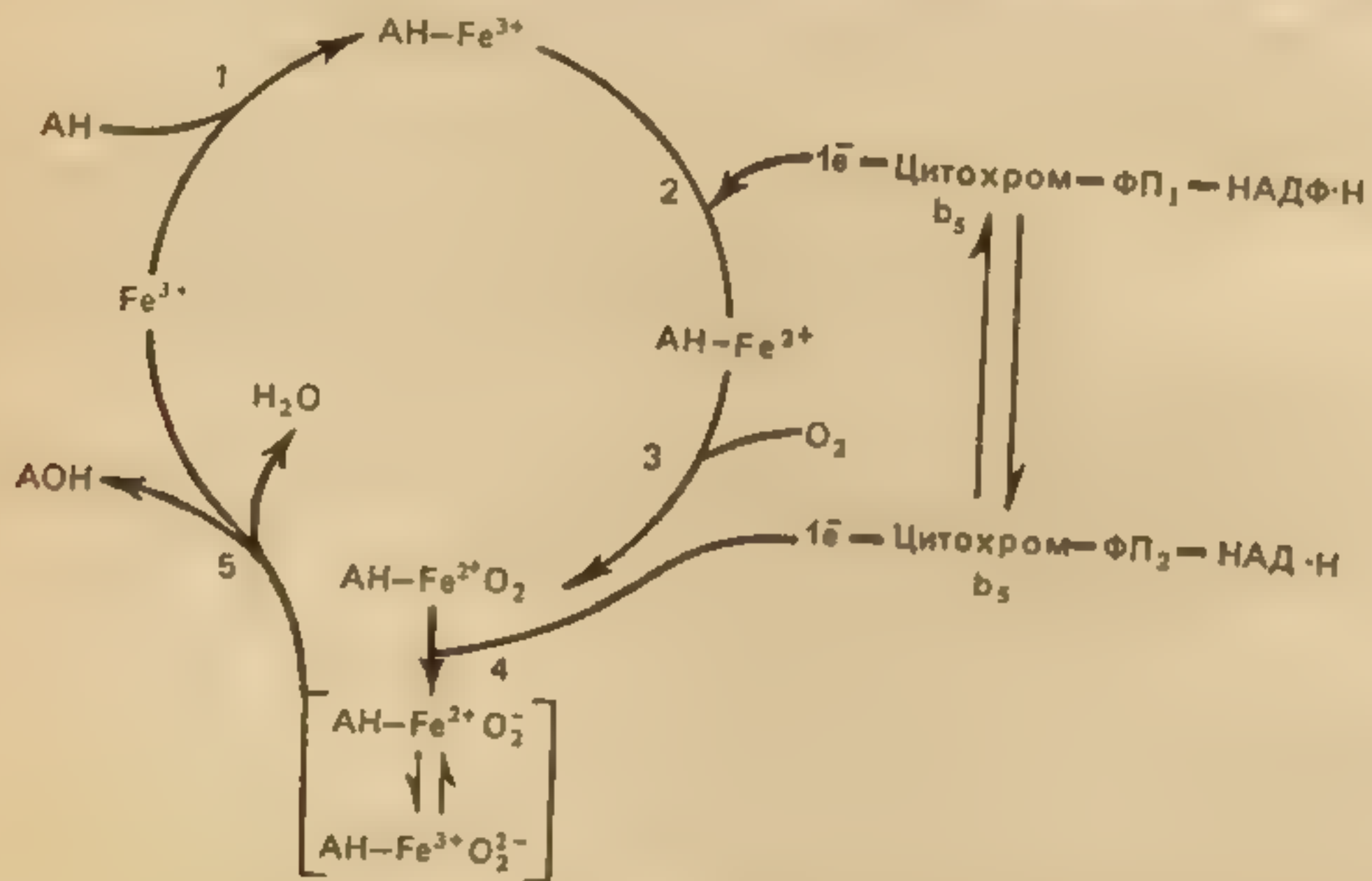


Схема 17. Гидроксилирующее действие микросомальных монооксигеназ печени.

комплекс восс
щим из НАДФ
ством НАДФ
участии цито
ствием восст
кислородом (л
вляется с боль
фермент-субст
вторым электр
специфической
редуктазу, НА
ризуется внутр
тройного ком
·O₂⁻ ↔ АН·Fe³⁺
и гидроксилир
переходит в и
следующей мо
процесса явля
восстановления
раскрывает ме
с помощью ОС
мации ксеноби
окисления суб
Это и позволи
данный процес
Использование
кислорода оксид
нием для того,
Недостатком эт
активных радика
(O₂⁻) при фун
Этот недостаток

R·OH
H

Схема
тиков

комплекс восстанавливается ($\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+}$) электроном, поступающим из НАДФ·Н-зависимой цепи переноса от НАДФ·Н посредством НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы при возможном участии цитохрома b_5 . III стадия характеризуется взаимодействием восстановленного фермент-субстратного комплекса с кислородом ($\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+} \cdot \text{O}_2$). Присоединение кислорода осуществляется с большими скоростями. На IV стадии тройной комплекс фермент-субстрат-кислород ($\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+} \cdot \text{O}_2$) восстанавливается вторым электроном, который, по-видимому, поступает из НАД·Н-специфической цепи переноса, включающей НАД·Н-цитохром b_5 -редуктазу, НАД·Н и, возможно, цитохром b_5 . V стадия характеризуется внутримолекулярными превращениями восстановленного тройного комплекса — фермент-субстрат-кислород ($\text{АН} \cdot \text{Fe}^{2+} \cdot \text{O}_2^- \rightleftharpoons \text{АН} \cdot \text{Fe}^{3+} \cdot \text{O}_2^-$) и его распадом с освобождением воды и гидроксированного субстрата. При этом цитохром Р-450 переходит в исходную форму, готовую к взаимодействию со следующей молекулой субстрата. Лимитирующей стадией этого процесса является превращение тройного комплекса после его восстановления вторым электроном. Рассмотренная схема хорошо раскрывает механизм биотрансформации химических веществ с помощью ОСФ. Из этой схемы следует, что при биотрансформации ксенобиотиков один атом кислорода используется для окисления субстрата, а второй восстанавливается до воды. Это и позволило дать ферментным системам, обеспечивающим данный процесс, название оксидаз со смешанными функциями. Использование для окисления субстрата лишь одного атома кислорода оксидазами со смешанными функциями явилось основанием для того, чтобы отнести их к монооксигеназам. Недостатком этой схемы является отсутствие учета генерации активных радикалов и в первую очередь супероксидного аниона (O_2^-) при функционировании микросомальных монооксигеназ. Этот недостаток отсутствует в схемах Уэлша (схема 18) и Ульриха

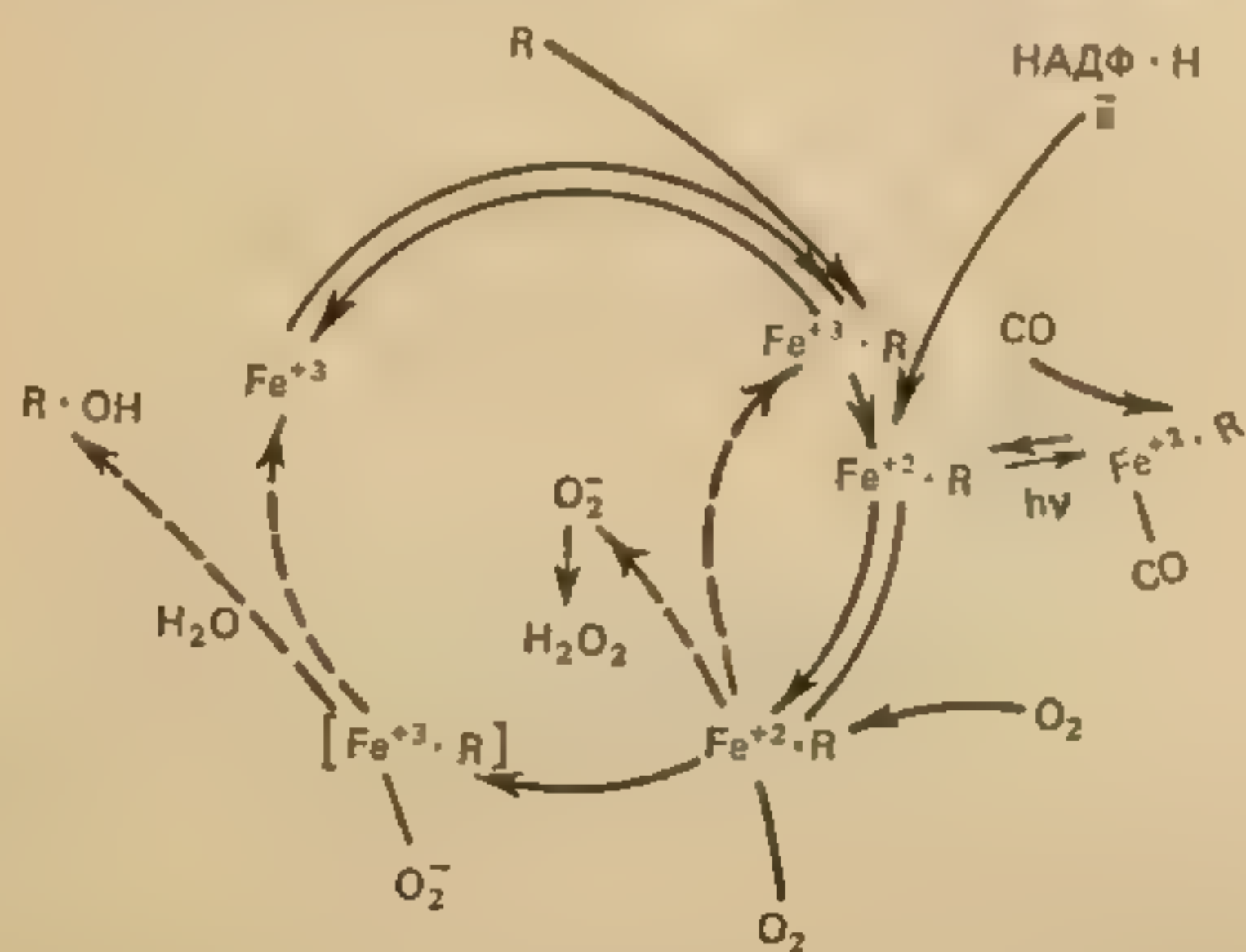


Схема 18. Гидроксилирование ксенобиотиков микросомальными монооксигеназами.

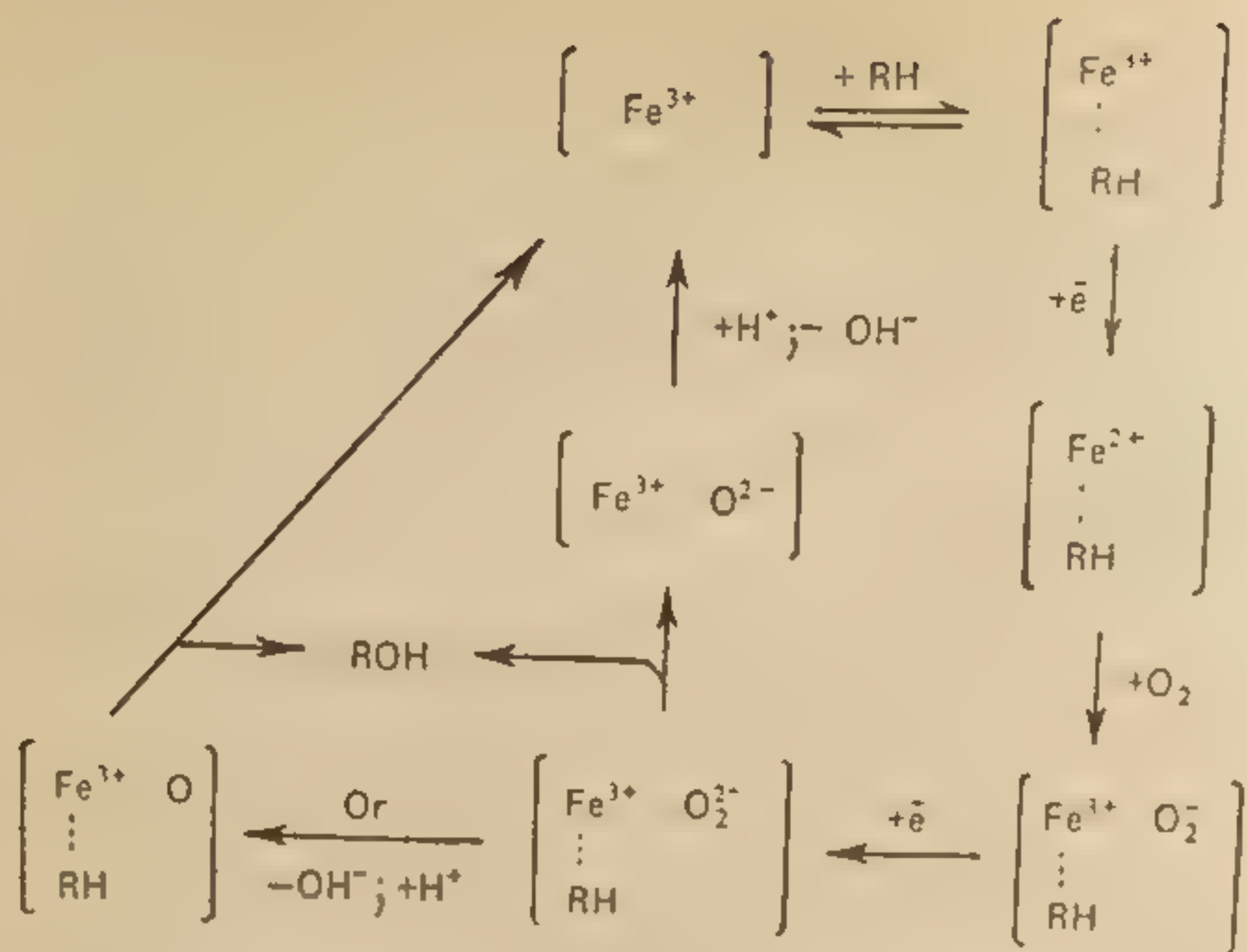


Схема 19. Взаимодействие ксенобиотиков с цитохромом Р-450 в процессе реакции гидроксилирования.

(схема 19), специально рассмотренных в обзоре Л. А. Тиунова (1981). Дело в том, что тройной фермент-субстрат-кислород комплекс до восстановления вторым электроном может вступить в обратимую реакцию превращения в окисленный фермент-субстратный комплекс. При этом генерируется супероксидный анион O_2^- . В настоящее время генерирование супероксидного аниона при окислении цитохрома Р-450 убедительно обосновано [Kuthan H. et al., 1978].

Установленные закономерности функционирования микросомальных монооксигеназ получены преимущественно при исследовании печеночной ткани. Печень является самым крупным органом, участвующим в биотрансформации ксенобиотиков. Масса ее составляет 2 % от массы тела человека и 4 % от массы тела животных. В ней метаболизируют примерно две трети от общего количества экзогенных химических веществ, поступающих в организм. На 1 г печени человека приходится 10 нмоль цитохрома Р-450, а на 1 г печени крыс — 30 нмоль этого энзима, [Askergaard E., 1978]. Серные, глутатионовые и глюкуронидные конъюгаты ксенобиотиков из печени могут выделяться с желчью в кишечник, подвергаться там дальнейшей биотрансформации, реабсорбироваться в кровь и вновь поступать в печень. Затем эти соединения выделяются с мочой или повторно поступают с желчью в кишечник и выделяются с калом. В такой процесс внутрипеченочной циркуляции вовлекаются ксенобиотики, имеющие определенную молекулярную массу. Для белых крыс, кроликов и человека она составляет, соответственно, 325, 400 и 500 [Головенко Н. Я., Карасева Т. Л., 1983].

Однако, несмотря на важную роль печени в процессе биотрансформации химических веществ, нельзя недооценивать значение и других органов.

Микро- тонком ки- гонадах и выделить барьерам кожным, и Кожа.

примерно 2 обнаружен систем [Р- гидроксидирования.

Легкие. сети эпите- тапп Е., цитохром сомальной рования, [Наггер С N-деметил- табл. 8, за

Скорость N-д- и

Органы

Легкие
Печень

Как сле- и легких ра ксенобиоти скоростью трансформ

Тонкая протекает сомальной делено при цитохром вании тонко вмешательс слизистой снижена. Б- кает с ме

Микросомальные монооксигеназы обнаружены в коже, легких, тонком кишечнике, почках, головном мозге, надпочечниках, гонадах и плаценте. Из этих органов в первую очередь следует выделить кожу, легкие и кишечник, которые служат первыми барьерами для токсических веществ, проникающих в организм кожным, ингаляционным и пероральным путями.

Кожа. У взрослого человека кожа имеет поверхность, равную примерно 2 м², и массу около 4 кг. В коже человека и животных обнаружены все компоненты микросомальных монооксигеназных систем [Pannatier A. et al., 1978] и зарегистрированы реакции гидроксилирования, восстановления, дезаминирования, дезалкилирования, о-деэтилирования [Pohl L., 1976].

Легкие. Цитохром Р-450 содержится в эндоплазматической сети эпителиальных клеток трахеобронхиального тракта [Askermann E., 1978]. Зарегистрирована также активность НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы [Litters Ch. et al., 1975]. В микросомальной фракции легких могут протекать реакции гидроксилирования, N-деметилирования, N-окисления и эпоксилирования [Harper C. et al., 1976]. Сравнительные данные по скорости N-деметилирования различных ксенобиотиков представлены в табл. 8, заимствованной из работы Г. Реммера (1980).

Таблица 8

Скорость N-деметилирования ксенобиотиков в микросомальной фракции печени и легких кроликов в молях НСОН на 1 мг белка в 1 мин

Органы	Ксенобиотики				
	Аминопирин	Этилморфин	N-метиланилин	N-метилпара-хлоранилин	Бензоатамин
Легкие	5,2	2,2	3,0	7,2	8,8
Печень	15,0	3,5	3,0	4,8	4,7

Как следует из таблицы, скорость N-деметилирования в печени и легких различается в зависимости от действия того или иного ксенобиотика. Превращения аминопирин протекают с большей скоростью в печени, а N-метил-пара-хлоранилин и бензоатамин трансформируются с большей скоростью в легких.

Тонкая кишка. Метаболизм экзогенных химических веществ протекает в проксимальной части тонкого кишечника. В микросомальной фракции слизистой тонкого кишечника человека определено присутствие цитохрома Р-450, цитохрома b₅, НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы. Эти данные получены при исследовании тонкого кишечника больных, подвергавшихся оперативному вмешательству. При тотальной или частичной атрофии ворсинок слизистой тонкого кишечника активность ОСФ была резко снижена. Биотрансформация ксенобиотиков в кишечнике протекает с меньшей скоростью, нежели в печени. Существенное

влияние на активность микросомальных монооксигеназ тонкого кишечника оказывает состав употребляемой пищи. При скармливании крысам растительной пищи активность ОСФ в двенадцатиперстной кишке возрастает в 5 раз. В то же время мясная пища снижала активность этих ферментных систем [Askergmann E., 1978]. Необходимо иметь в виду, что в кишечнике животных и человека ксенобиотики претерпевают также метаболические превращения под воздействием ферментов микроорганизмов. К числу таких превращений относятся реакции гидролиза, восстановления и синтеза, протекающие с участием бактериальных эстераз, редуктаз, ацетилтрансфераз, деацетилаз, деметилаз и других энзимов [Головенко Н. Я., Карасева Т. Л., 1983]. Между ферментами микроорганизмов и микросомальными энзимами слизистой кишечника существует сложная и еще недостаточно изученная связь, играющая, по-видимому, важную роль в ходе процессов биотрансформации ксенобиотиков при их пероральном поступлении.

Некоторые авторы отмечают в кишечнике животных и человека три типа ферментных систем, участвующих в процессах биотрансформации ксенобиотиков. Это — микросомальные монооксигеназы, аналогичные печеночным, затем ферменты, обеспечивающие реакции конъюгации и, наконец, бактериальные, ферментные системы [Hoensch H., 1982]. Этот взаимосвязанный комплекс энзимов и осуществляет превращения ксенобиотиков, попадающих в желудочно-кишечный тракт.

Почки. Активность микросомальных монооксигеназ в почках значительно меньше, нежели в печени. Показано, что процессы гидроксилирования в почках протекают в тысячу раз медленнее, чем в печени [Askergmann E., 1976].

Головной мозг. В микросомальной фракции головного мозга крыс отмечено присутствие цитохрома Р-450, цитохрома b_5 , НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазы. Особенностью ОСФ головного мозга является высокое содержание цитохрома b_5 , в 2—3 раза превышающее уровень цитохрома Р-450 [Holtzmann D., Desautel M., 1980].

Надпочечники. В отличие от других органов цитохром Р-450 в надпочечниках локализован не на эндоплазматическом ретикулуме, а в митохондриях. Главная функция ОСФ надпочечников — обеспечение реакций гидроксилирования эндогенных субстратов, в первую очередь стероидов. ОСФ надпочечников участвуют в реакциях синтеза холестерина. Активность митохондриального цитохрома Р-450 в надпочечниках регулируется гипофизарными гормонами. АКГГ увеличивает активность этого энзима [Askergmann E., 1978].

Таким образом, в печени и в целом ряде других органов при функционировании микросомальных монооксигеназ из липидотропных ксенобиотиков образуются полярные соединения, имеющие реактивные группы. Эти метаболиты могут быть как менее, так

и более
благодаря
в реакцию
легко вы
Следовате
оксидаз со
детоксикац
чивающих
веществ на
составляю
реакций ко
вляющих э
оксидного
зующихся
микросома

Механизмы к

Реакции ко
липидораст
действи м
ные группы
реакционно
сразу в реа
с участием

В органи
ние получи
Scheuch D.,

— глюк
— сульф
— с гл
— с гл
— с ам
— метил
— ацети

Перечисл
ксенобиотик
смаивать
токсичности

Принцип
животных и
овцы обна
вляющей пе
химических
Loulso P.,
дованием ко
5-(4-пиримид
собаках и к

и более токсичными, нежели исходные соединения, но они благодаря приобретенным реактивным группам легко вступают в реакцию конъюгации с образованием нетоксичных продуктов, легко выводимых из организма с мочой, желчью и калом. Следовательно, биотрансформация ксенобиотиков с помощью оксидаз со смешанными функциями является лишь первой фазой детоксикации, одним из общих механизмов токсичности, обеспечивающих поддержание гомеостаза при действии химических веществ на организм. Другим общим механизмом токсичности, составляющим вторую фазу детоксикации, является комплекс реакций конъюгации и комплекс биохимических систем, осуществляющих защиту организма от поражающего действия супероксидного аниона (O_2^-) и других активных форм кислорода, образующихся в качестве побочных продуктов при функционировании микросомальных монооксигеназ.

Механизмы конъюгации

Реакции конъюгации составляют вторую фазу биотрансформации липидорастворимых ксенобиотиков, которые в первой фазе при действии микросомальных монооксигеназ получили нуклеофильные группы. Химические соединения, уже имеющие в своем составе реакционноспособные группы (OH , $COOH$, NH_2 , SH), вступают сразу в реакции конъюгации без предварительных превращений с участием ОСФ.

В организме животных и человека наибольшее распространение получили следующие реакции конъюгации [Haschen R., Scheuch D., 1981]:

- глюкуронидная;
- сульфатная;
- с глутатионом;
- с глутамином;
- с аминокислотами;
- метилирование;
- ацетилирование.

Перечисленным реакциям может подвергаться большинство ксенобиотиков. Следовательно, эти реакции необходимо рассматривать как один из основных компонентов общих механизмов токсичности.

Принципиально возможным является образование в организме животных и гликозидных конъюгатов. Так, в микросомах легких овцы обнаружена активность глюкозилтрансферазы, осуществляющей перенос глюкозы от УДФ-глюкозы на различные виды химических веществ с образованием гликоконъюгатов [Levrat I., Loulsot P., 1982]. Аналогичные данные были получены с исследованием конъюгатов ингибитора ксантиоксидазы 3- (4-пиразол)-5- (4-пиримидинил)-1, 2, 4-триазола. В опытах на обезьянах, собаках и крысах выделен гликоконъюгат его метаболита — N-

β -D-глюкопиранозид [Duggan D. et al., 1974]. Однако эти отдельные наблюдения не позволяют еще отнести образование гликоконъюгатов к типичным для животных тканей реакциям конъюгации. При рассмотрении реакций конъюгации принципиально важным является то, что все они относятся к реакциям биосинтеза, протекающим с потреблением энергии. Механизм реакций конъюгации предусматривает обязательное участие в этих процессах макроэргов — соединений, богатых энергией [Paulson G., 1979].

Вторым чрезвычайно важным обстоятельством является особенность внутриклеточной локализации процессов конъюгации. Значительная часть реакций конъюгации протекает на мембранах эндоплазматической сети клеток, непосредственно в месте образования высокореактивных метаболитов при действии ОСФ. Это позволяет свести до минимума, при определенных уровнях воздействия, токсическое действие продуктов биотрансформации ксенобиотиков. Реакции конъюгации протекают и на других внутриклеточных структурах, а также в цитозоле, что дает возможность связывать токсические продукты, появляющиеся в клетке вне эндоплазматической сети. В табл. 9 представлены данные по внутриклеточной локализации основных видов реакций конъюгации, встречающихся в тканях животных и человека [Paulson G., 1979].

Таблица 9

Внутриклеточная локализация наиболее важных систем конъюгации

Типы конъюгаций	Внутриклеточная локализация реакции конъюгации	Донор макроэргов
Глюкуронидная конъюгация	Эндоплазматическая сеть	Уридиндифосфат-глюкуроновая кислота (УДФГК)
Сульфатная конъюгация	Цитозоль	3-фосфоаденозил-5'-фосфосульфат (ФАФС) Ацетилкоэнзим А
Глутатионовая конъюгация	Цитозоль и эндоплазматическая сеть	Коэнзим А
Конъюгация с аминокислотами	Митохондрии, эндоплазматическая сеть, возможно, лизосомы	S-Аденозил-метионин (S-AM) Ацетилкоэнзим А
Метилирование	Цитозоль и эндоплазматическая сеть	
Ацетилирование	Цитозоль	

Наибольшее распространение среди реакций конъюгации получили реакции глюкуронидной конъюгации. Они зарегистрированы у млекопитающих, птиц, рыб и беспозвоночных [Paulson G., 1979].

Глюкуронидная конъюгация. В конъюгацию с глюкуроновой кислотой способны в основном вступать четыре группы химических соединений. Первую группу составляют вещества, образующие с

глюкуроновой
первичные, в
алифатически
Вторую групп
ниды. К ним
Третья групп
с глюкуронов
дитиокарбон
ляют веществ
частности, о
1980], а такж
[Richter W. e

В опытах
фенол или 1-
образования
ксенобиотика.
эти вещества
дозы ядов до
подопытных ж
гатов.

Пути глюк
уридиндифосф

Глюкурони
глюкуронидов
представляет
дифосфат-L-D
переносе глюк
тиков и эндог
глюкуронидов.
лизирующая э
конъюгации. Э
глюкуронидно
глюкуронозилт
руется в тех
тиков. У крыс
кишечника, в
куронозилтран
почках. В кр
отсутствует [

Уридинтрифосфат
+ глюкоза-1-фос

УДФГ + 2НАД +

УДФ-глюкуронова
кислота + RH

Схема 20. Глюк

глюкуроновой кислотой О-глюкурониды. К ним относятся фенолы, первичные, вторичные и третичные спирты, ароматические и алифатические карбоновые кислоты, кетоны, гидроксилламины. Вторую группу составляют соединения, образующие N-глюкурониды. К ним относятся карбаматы, ариламины, сульфонамиды. Третья группа включает соединения, способные образовывать с глюкуроновой кислотой S-глюкурониды. Это арилмеркаптаны, дитиокарбоновые кислоты. Наконец, последнюю группу составляют вещества, образующие C-глюкурониды. К этой группе, в частности, относится фенилбутазон [Kasper Ch., Henton D., 1980], а также вещества, содержащие пирозолидиновую группу [Richter W. et al., 1975].

В опытах на обезьянах, получавших меченный по углероду фенол или 1-нафтол, показано, что существенное значение для образования глюкуронидных конъюгатов имеет доза вводимого ксенобиотика. При введении фенола и 1-нафтола в дозах до 1 мг/кг эти вещества вступали в сульфатную конъюгацию. Увеличение дозы ядов до 10—25 мг/кг сопровождалось выявлением в моче подопытных животных преимущественно глюкуронидных конъюгатов.

Пути глюкуронидной конъюгации начинаются с образования уридиндифосфат-глюкозы (УДФГ).

Глюкуронидная конъюгация представлена на схеме 20. Синтез глюкуронидов является двуступенчатым процессом. Первый этап представляет собой синтез макроэргического соединения уридиндифосфат-L-D-глюкуроновой кислоты. Второй этап заключается в переносе глюкуронильного остатка на различные виды ксенобиотиков и эндогенных соединений с образованием соответствующих глюкуронидов. Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза, катализирующая этот процесс, определяет скорость глюкуронидной конъюгации. Этот фермент, играющий ключевую роль в процессах глюкуронидной конъюгации, был детально исследован. УДФ-глюкуронозилтрансферазная активность у животных регистрируется в тех же органах, где происходит метаболизм ксенобиотиков. У крыс она обнаруживается в печени, в слизистой тонкого кишечника, в надпочечниках. Кроме того, присутствие УДФ-глюкуронозилтрансферазы отмечено в коже, легких, селезенке, тимусе, почках. В крови УДФ-глюкуронозилтрансферазная активность отсутствует [De Bruin A., 1976]. В эндоплазматической сети

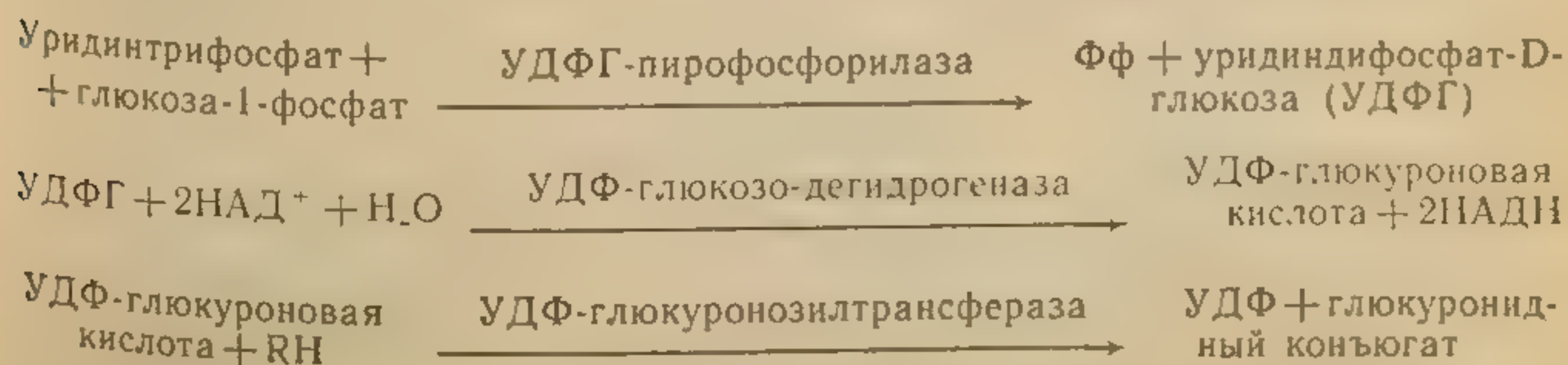


Схема 20. Глюкуронидная конъюгация.

сосредоточено 90 % от общей УДФ-глюкуронозилтрансферазной активности клетки. В печени крыс и куриных эмбрионов этот фермент обнаружен также и на поверхности ядра. Такая локализация обеспечивает защиту ядерного аппарата от той части реактивных метаболитов, образующихся при действии ОСФ в эндоплазматической сети, которая не вступила в реакции конъюгации в местах своего образования [Kasper Ch., Henton D., 1980].

Высказывается соображение о том, что УДФ-глюкуронозилтрансфераза представляет собой группу ферментов с разной степенью специфичности. Действительно, были получены данные о гетерогенности УДФ-глюкуронозилтрансферазы, что позволило рассматривать этот фермент как группу трансфераз, каждая из которых катализирует взаимодействие с УДФ-глюкуроновой кислотой определенных химических веществ в зависимости от вариации их функциональных групп [Dutton G., Burchell B., 1977]. Как следует из схемы 20, синтез УДФ-глюкуроновой кислоты происходит из глюкозо-1-фосфата, основным источником которого является гликоген печени. Поэтому при некоторых интоксикациях, когда происходит усиленный расход УДФ-глюкуроновой кислоты на реакции конъюгации, происходит снижение содержания гликогена в печени. При различных формах печеночной патологии, сопровождающихся снижением уровня гликогена в печени, тормозится синтез УДФ-глюкуроновой кислоты и снижается способность организма к глюкуронидной конъюгации. Существенное влияние на процессы глюкуронидной конъюгации оказывают различные химические вещества. Те из них, которые вступают в реакции глюкуронидной конъюгации, приводят к истощению ресурсов конъюгирующих агентов и снижают способность организма образовывать безвредные конъюгаты при действии токсических веществ или их метаболитов. При этом теряется способность связывать и эндогенные метаболиты, что приводит к дискоординации обмена веществ и усугублению патологического процесса [Williams R., 1978]. Говоря об условиях, определяющих скорость глюкуронидной конъюгации, необходимо отметить, что связывание ксенобиотиков с глюкуроновой кислотой зависит от степени их растворимости в липидах. При исследовании серии арилуксусных кислот было показано, что в глюкуронидную конъюгацию вступали гидротроповая, дифенилуксусная и α -нафтилуксусная кислоты. По мере уменьшения липотропности исследуемых веществ уменьшалась и их способность образовывать глюкуронидные конъюгаты [Dixon P. et al., 1977].

Сульфатная конъюгация. В сульфатную конъюгацию вступают фенолы, алкоголи, ароматические амины, гидроксиламины, арил-амины, некоторые стероиды. Сульфатная конъюгация начинается с образованием активной формы сульфата. Этот двухступенчатый процесс начинается с синтеза аденозин-5-фосфосульфата при взаимодействии сульфата с аденозинтрифосфорной кислотой.

Реакцию
АФТ: сул
Затем

ем адени
фосфотр
аденозин
3'-фосфо
Их физич
nell J., R
обеспечи
раз [Яко
природе.
вается в
птиц, амф

Реакци
У млекоп
однако во
образован
поджелуд
Интенсивн
ксенобиот
содержани

$ATP + SO_4$

Аденозин-5'-

3'-фосфоаден
5'-фосфосуль

Схема 21.

Источн
цессы оки
При интен
увеличивае
Сульфат
древним и
шенстве св
случаях су
нетоксичны
орена пока
сомальных
условный
пающий в
зовавшийс

Реакцию катализирует сульфатаденилилтрансфераза (2.7.7.4 АФТ: сульфатаденилилтрансфераза).

Затем аденозин-5-фосфосульфат фосфорилируется под влиянием аденилил-5-фосфосульфаткиназы (2.7.1.25; аденилсульфат-3'-фосфотрансфераза) до образования богатого энергией 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата. Ферменты, участвующие в синтезе 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата, локализованы в цитозоле. Их физические и химические свойства подробно описаны [Bignell J., Roy A., 1978]. Непосредственно сульфатную конъюгацию обеспечивают ферменты, объединенные в группу сульфотрансфераз [Jakoby W. et al., 1980], широко распространенных в живой природе. Так, арилсульфотрансферазная активность обнаруживается в супернатанте клеток различных типов млекопитающих, птиц, амфибий, рыб, моллюсков, насекомых [Paulson G., 1979].

Реакции сульфатной конъюгации представлены на схеме 21. У млекопитающих они протекают преимущественно в печени, однако возможны и в других органах. Так, отмечена возможность образования сульфатных конъюгатов в почках, кишечнике, мозге, поджелудочной железе, плаценте, тестикулах и яичниках. Интенсивность реакций зависит от возраста, пола, а также дозы ксенобиотика. Существенную роль играют характер питания, содержание серы в пище.

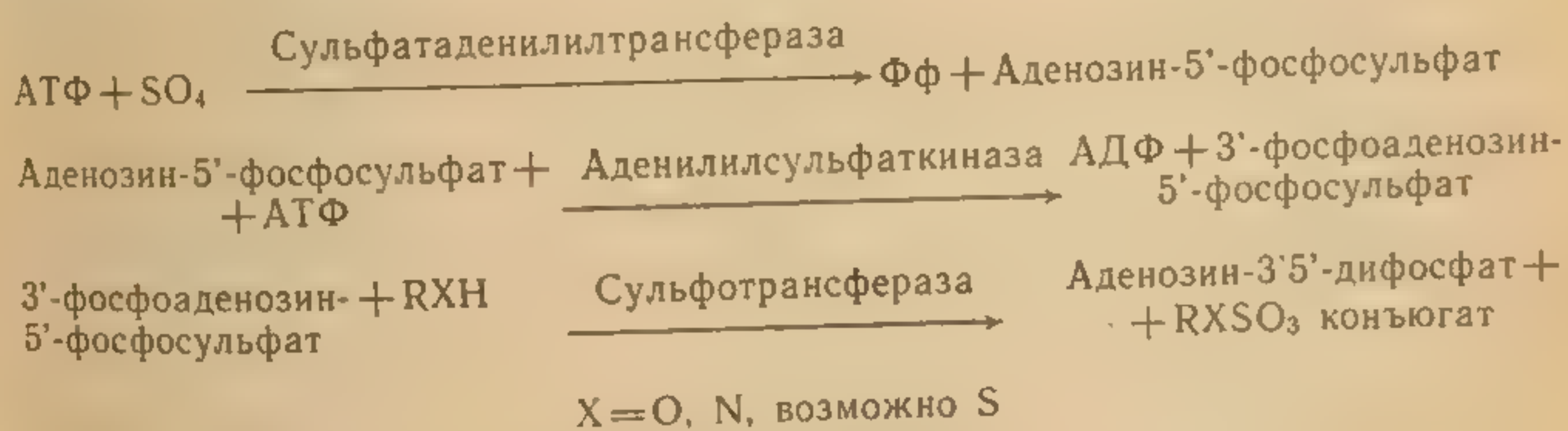


Схема 21. Сульфатная конъюгация.

Источником неорганического сульфата могут служить и процессы окислительного превращения цистеина [Singer T., 1975]. При интенсивно идущих реакциях сульфатной конъюгации в моче увеличивается содержание сульфатов.

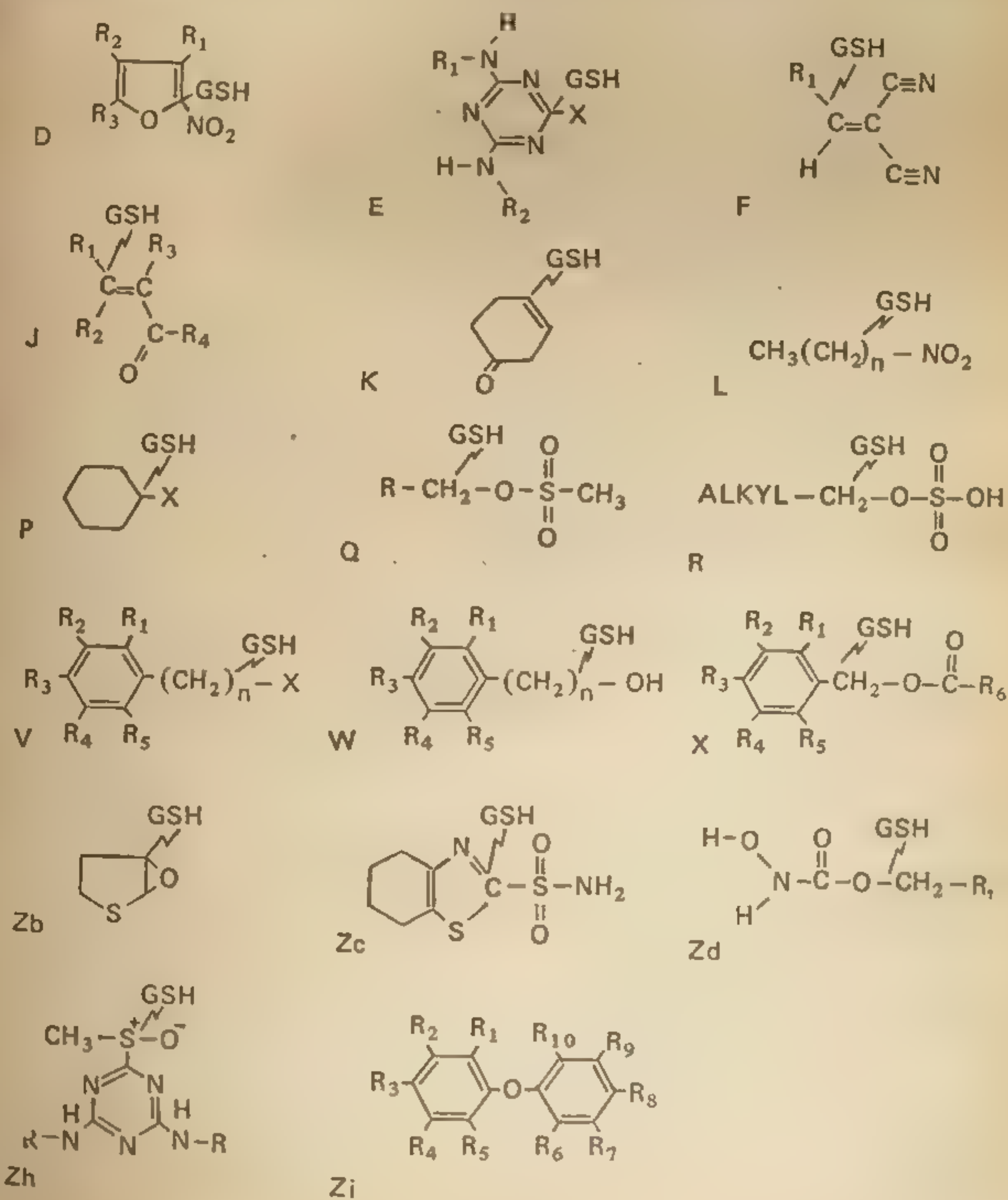
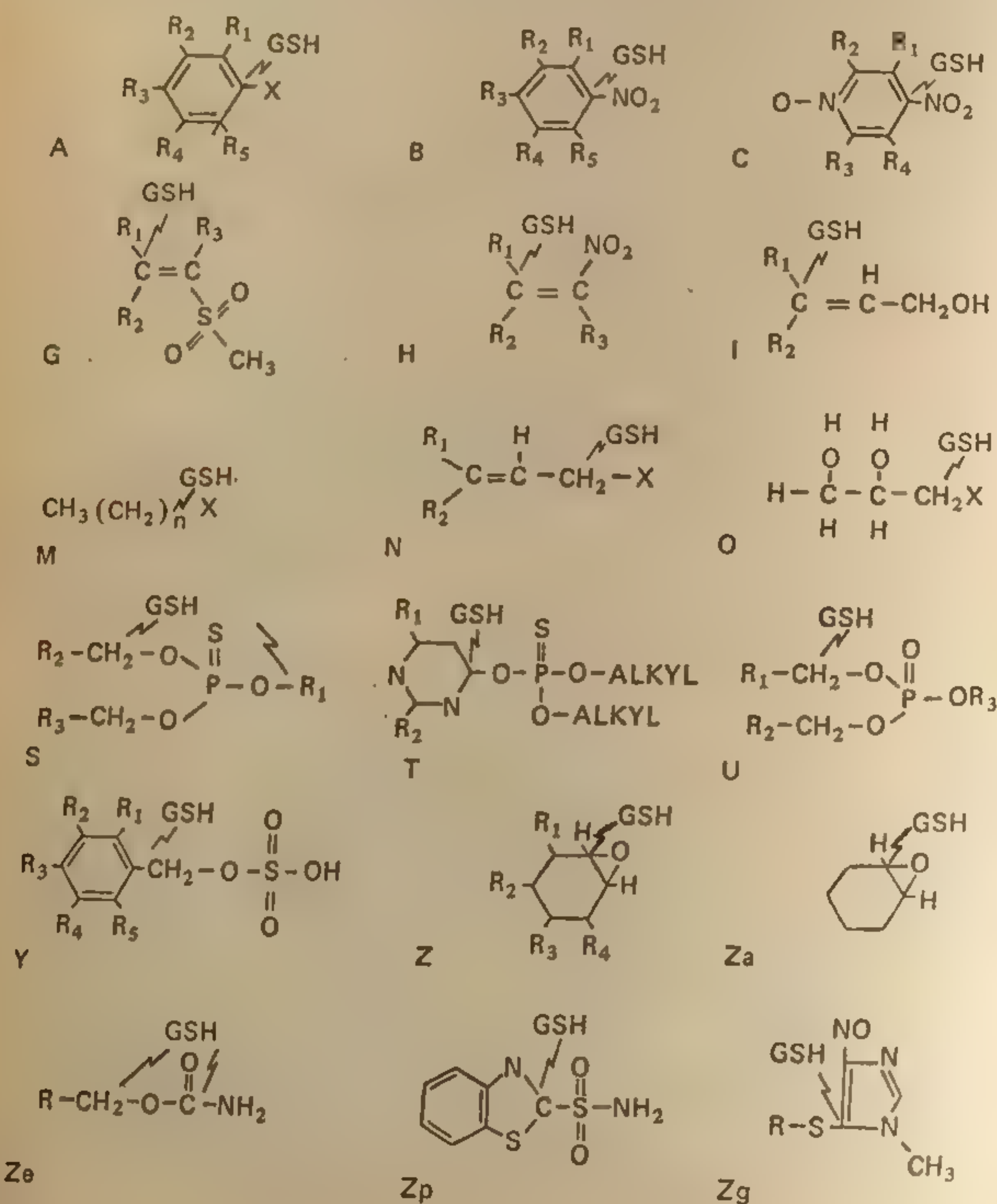
Сульфатная конъюгация относится к эволюционно наиболее древним и примитивным видам детоксикации. Об ее несовершенстве свидетельствуют факты, говорящие о том, что в отдельных случаях сульфатная конъюгация не приводит к образованию нетоксичных продуктов. При исследовании 2-ацетиламинофлуорена показано, что это соединение под воздействием микросомальных оксидаз со смешанными функциями превращается в условный канцероген — N-гидрокси-ацетиламинофлуорен, вступающий в реакции сульфатной конъюгации. В результате образовавшийся сульфатный конъюгат спонтанно взаимодействует с

нуклеиновыми кислотами и белками, оказывая канцерогенный эффект. В данном случае сульфатная конъюгация привела к образованию из «условного» канцерогена более опасного «безусловного» канцерогена. Однако опасность уменьшается за счет того, что «условно» канцерогенные метаболиты 2-ацетиламинофлуорена в первую очередь вступают в глюкуронидную конъюгацию с образованием безвредных глюкуронидных конъюгатов. Лишь при использовании высоких доз или длительных экспозиций, приводящих к истощению системы глюкуронидной конъюгации, возможно образование сульфатных конъюгатов этих соединений.

Глутатионовая конъюгация. В последние годы получены обширные материалы, свидетельствующие о весьма важном значе-

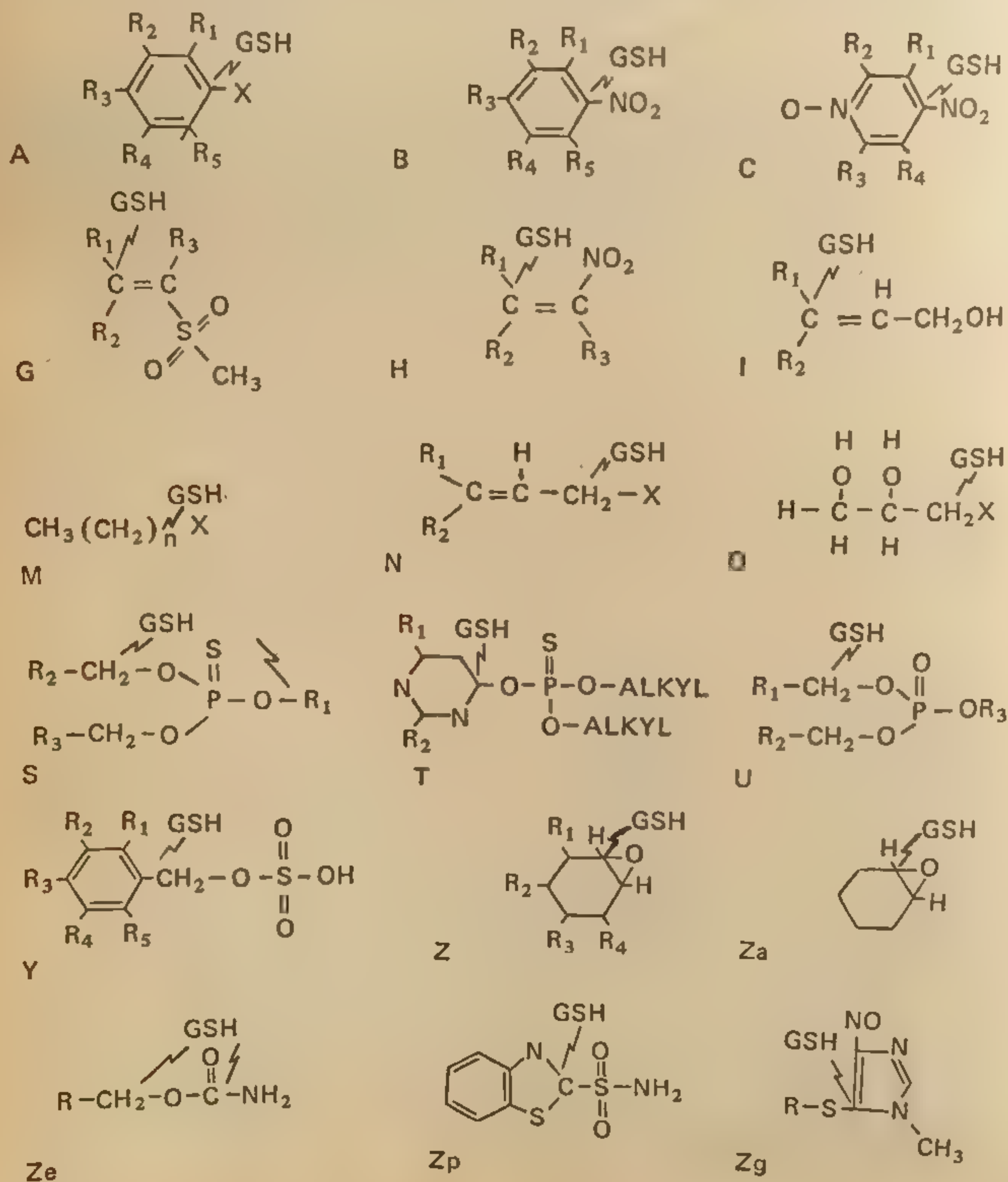
нии процессов образования глутатионовых конъюгатов в механизмах детоксикации. В реакции конъюгации с глутатионом вступает большое число самых разнообразных соединений. Их объединяет наличие электрофильного центра, способность реагировать с SH-группой глутатиона. К числу таких соединений относятся эпоксиды, ареноксиды, альдегиды, нитрилы, простые и сложные ароматические соединения, нитрофураны, триазоны и мн. др. Известно более сорока различных типов химических соединений, способных образовывать глутатионовые конъюгаты [Paulson G., 1980].

Основные группы химических соединений, вступающих в глутатионовую конъюгацию

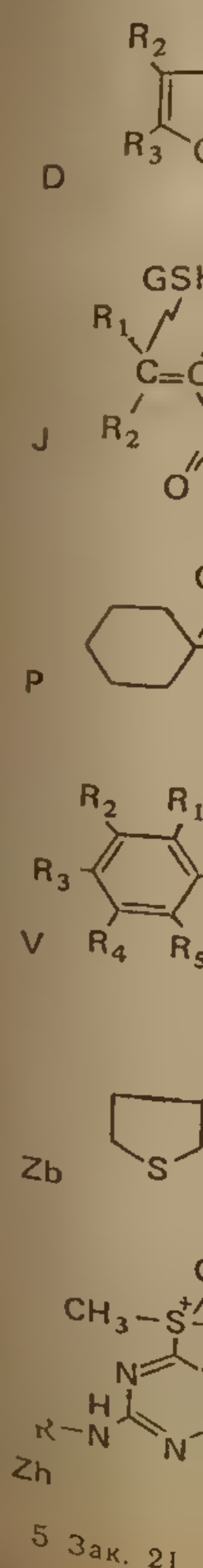


нуклеиновыми кислотами и белками, оказывая канцерогенный эффект. В данном случае сульфатная конъюгация привела к образованию из «условного» канцерогена более опасного «безусловного» канцерогена. Однако опасность уменьшается за счет того, что «условно» канцерогенные метаболиты 2-ацетиламинофлуорена в первую очередь вступают в глюкуронидную конъюгацию с образованием безвредных глюкуронидных конъюгатов. Лишь при использовании высоких доз или длительных экспозиций, приводящих к истощению системы глюкуронидной конъюгации, возможно образование сульфатных конъюгатов этих соединений.

Глутатионовая конъюгация. В последние годы получены обширные материалы, свидетельствующие о весьма важном значе-

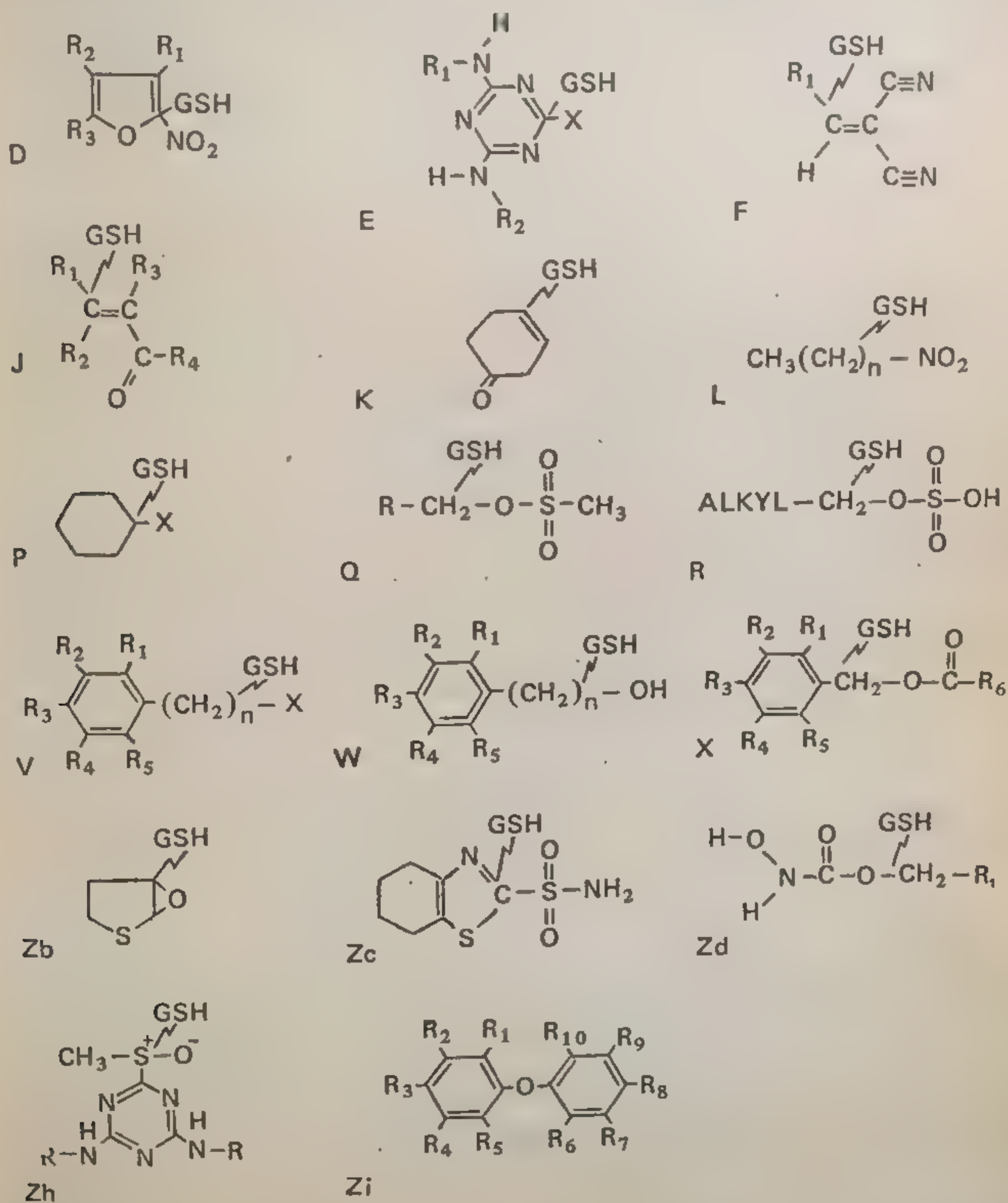


нии пр
механиз
вступает
объедин
ровать
относимо
и сложн
и мн. др
соедине
[Paulson
Основные
конъюгаци



нии процессов образования глутатионовых конъюгатов в механизмах детоксикации. В реакции конъюгации с глутатионом вступает большое число самых разнообразных соединений. Их объединяет наличие электрофильного центра, способность реагировать с SH-группой глутатиона. К числу таких соединений относятся эпоксиды, ареноксины, альдегиды, нитрилы, простые и сложные ароматические соединения, нитрофураны, триазоны и мн. др. Известно более сорока различных типов химических соединений, способных образовывать глутатионовые конъюгаты [Paulson G., 1980].

Основные группы химических соединений, вступающих в глутатионовую конъюгацию



На первом этапе ксенобиотики или их метаболиты взаимодействуют с глутатионом. Реакцию катализируют ферменты объединенные в группу глутатион-S-трансфераз (2.5.1.18), обладающих низкой специфичностью. Для этих ферментов характерна чрезвычайно широкая распространенность. Они обнаружены в водорослях, бактериях, высших растениях и выделены из печени мышей, крыс, хомячков, морских свинок, обезьян и человека [Summer K., Wiebel F., 1981]. Наибольшая активность этих ферментов регистрируется в печени, почках, слизистой тонкого кишечника [Jakoby W., Habig W., 1980]. Их детальная характеристика содержится в целой серии специальных работ [Baars A., Breimer D., 1980; Grover R., 1982]. Ферментный белок состоит из двух субъединиц. Одна субъединица служит для связи фермента с глутатионом, а другая, — обладающая очень малой специфичностью, — для связи с электрофильным субстратом [Grover R., 1977]. Молекулярная масса субъединиц колеблется у разных видов глутатион-S-трансфераз от 23 000 до 25 000 [Ketterer B. et al., 1982]. Молекулярная масса различных глутатион-S-трансфераз колеблется от 40 000 до 47 000.

Этанол вызывает дозозависимое снижение глутатион-S-трансферазной активности печени крыс. Стимулирующий эффект оказывает N-этилмалеимид [Sippel H., 1981]. Различают несколько видов глутатион-S-трансфераз. Глутатион-S-арилтрансфераза обеспечивает взаимодействие глутатиона с различными простыми и сложными ароматическими и циклическими соединениями, нитрофуранами, триазидами, содержащими галоген или нитрогруппу. Глутатион-S-алкентрансфераза катализирует образование конъюгатов с α - и β -ненасыщенными соединениями. Глутатион-S-алкилтрансфераза обеспечивает образование конъюгатов глутатиона с нитроалканами, галогеноциклоалканами, с органическими соединениями фосфора. Глутатион-S-арилалкилтрансфераза катализирует реакции глутатиона с арилалкилгалогенидами, арилалкилалкоголями, арилалкилэфирами.

Всего описано более десяти различных глутатион-S-трансфераз. Активность этих ферментов при различных воздействиях изменяется по-разному в зависимости от того или иного субстрата, взаимодействие которого с глутатионом они катализируют. Так, при частичной гепатэктомии, остром и хроническом алкогольном отравлении, а также при тиреоидной дисфункции увеличивается активность лишь глутатион-S-эпоксидтрансферазы. При экспериментальном холестазае, при повреждении печени четыреххлористым углеродом снижается активность глутатион-S-эпоксидтрансферазы, но не меняется активность глутатион-S-арилтрансферазы. В то же время фенобарбитал и ДДТ активируют все виды глутатионтрансфераз, независимо от субстратов, на которые они действуют. Эта группа ферментов, обеспечивающих образование комплекса ксенобиотик — глутатион, составляет 10 % от всех растворимых белков печени [Paulson G., 1979] и локализуется

преимущественно в цитоплазме клеток. Однако, что весьма важно, 4—6 % от суммарной активности данного фермента в клетке приходится на долю эндоплазматического ретикулума, что позволяет обеспечить детоксикацию активных метаболитов, образующихся при функционировании микросомальных ОСФ в момент их образования [Нечипоренко С. П., Ротенберг Ю. С., 1981].

На втором этапе глутатионовой конъюгации комплекс глутатион — субстрат под воздействием фермента γ -глутамилтранспептидазы или γ -глутамилтрансферазы (2.3.2.2.) претерпевает превращения, приводящие к отделению остатка глутаминовой кислоты от глутатионового конъюгата. γ -Глутамилтрансфераза представляет собой мембраносвязанный фермент, широко распространенный у разных видов животных. Наибольшая активность этого фермента регистрируется в почках (если активность в почках принять условно за 100 единиц, то в поджелудочной железе будет 30, в легких — 14, в печени — 9, в селезенке — 5). Весьма выражены и межвидовые различия в активности γ -глутамилтранспептидазы. Так, если принять за 100 активность этого энзима в почках крыс, то у кроликов будет 51, хомячков — 67, собак — 45, коров — 54, человека — 27, петуха — 6 и у лягушек — 35. Активность γ -глутамилтранспептидаз определяется в желчи, семенной жидкости, плазме крови, моче [Rosalski S., 1975]. Молекулярная масса γ -глутамилтрансферазы, полученной из почек крыс, равна 68 000. Фермент представляет димер, состоящий из двух неидентичных субъединиц, молекулярные массы которых соответственно равны 46 000 и 22 000 [Tate S., 1980]. Ингибиторами фермента являются серин, сульфобромфталейн, бромкрезол.

При исследовании активности γ -глутамилтрансферазы в процессе онтогенеза показано, что у плода она выше, чем у взрослого организма в печени, легких и мозге. В то же время в почках крыс в эмбриональный и постнатальный период активность γ -глутамилтрансферазы очень низкая. Лишь на 7-й неделе после рождения она достигает уровня, характерного для взрослых животных.

На третьем этапе глутатионовой конъюгации вступает в действие фермент цистенилглициндипептидаза (3.4.13.6). Это приводит к отделению остатка глицина от комплекса, который в результате превращений представляет конъюгат ксенобиотика с цистеином. Такой конъюгат может выводиться из организма.

Однако чаще наступает еще и четвертый этап глутатионовой конъюгации. На этом заключительном этапе осуществляется процесс ацетилирования под воздействием фермента ацетилтрансферазы (тиоэфир цистеина ацетилируется по аминогруппе с образованием соответствующей меркаптуровой кислоты). Ферменты, участвующие в заключительных этапах глутатионовой конъюгации, хорошо изучены. Цистенилглициндипептидаза присутствует в цитозоле и в мембранах эндоплазматического ретикулума. Высокая активность этого фермента регистрируется в печени, почках, слизистой кишечника.

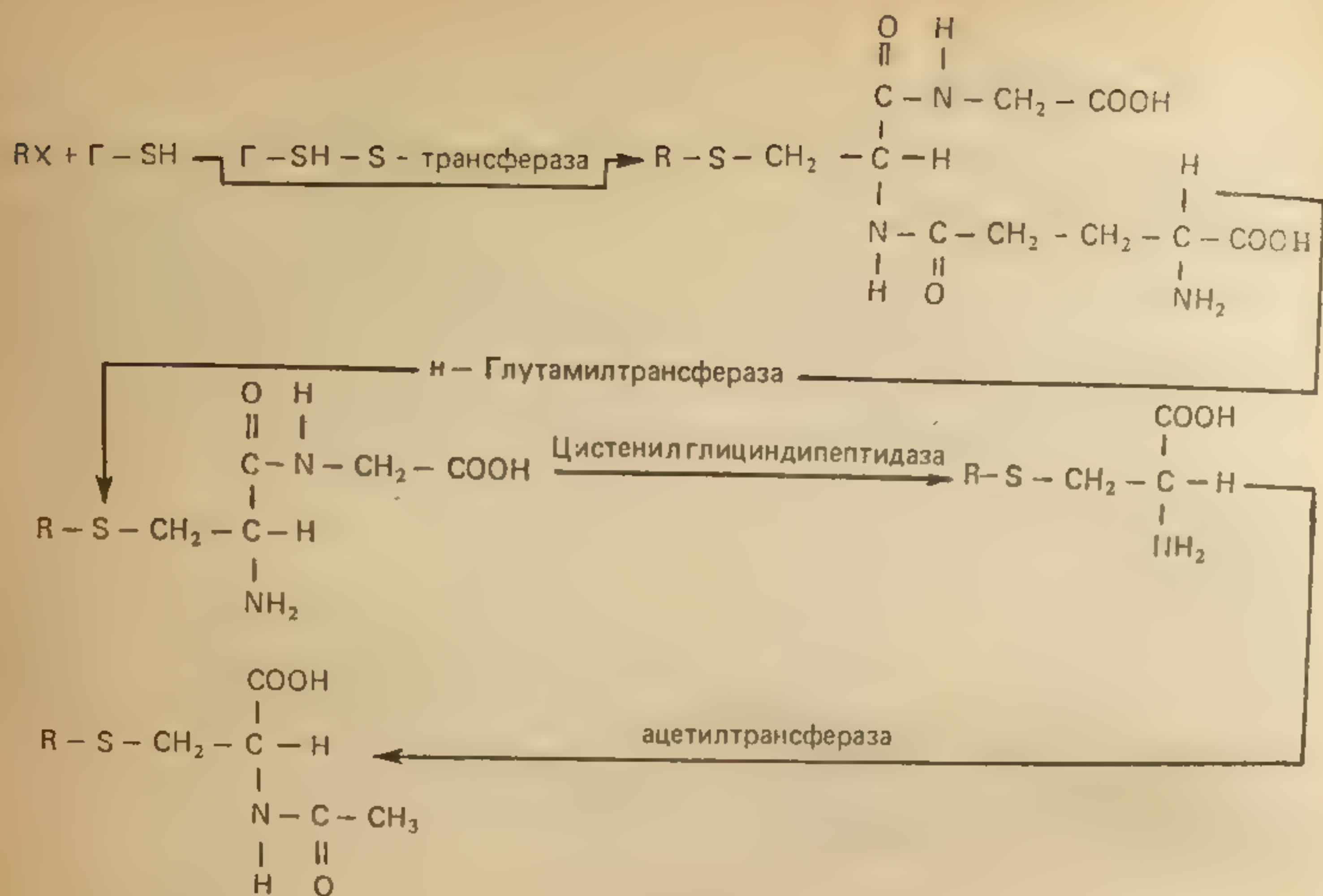


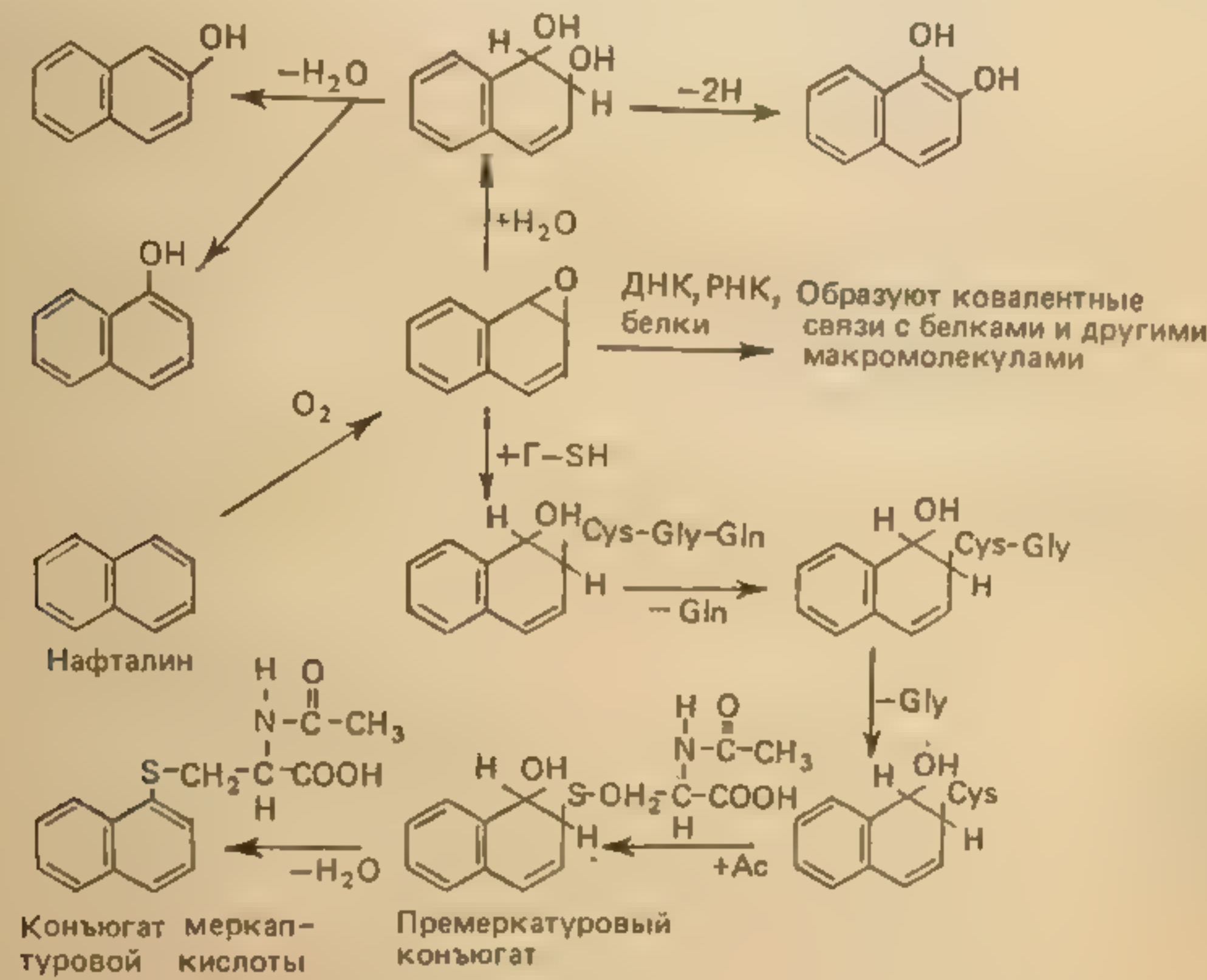
Схема 22. Глутатионовая конъюгация.

Молекулярная масса мембраносвязанного энзима колеблется в зависимости от источников получения от 180 000 до 320 000. Цитозольная цистенилглициндипептидаза имеет молекулярную массу в пределах 92 000—260 000 [Tate S., 1980].

N-ацетилтрансфераза локализована на мембранах эндоплазматического ретикулума. Высокая активность этого фермента регистрируется в почках в области проксимальных канальцев, где отмечается максимальная активность и других ферментов глутатионовой конъюгации — γ-глутамилтрансферазы и цистенилглициндипептидазы. Механизм образования меркаптуровых кислот в процессе детоксикации подробно рассмотрен в работе S. Tate (1980). Конечный продукт глутатионовой конъюгации — меркаптуровая кислота — выделяется с желчью, включается в обмен веществ кишечной микрофлоры, реабсорбируется в энтерогепатическую циркуляцию, частично выводится с фекалиями, мочой и вновь с желчью. Такой сложный путь выведения глутатионовых конъюгатов затрудняет получение прямых зависимостей между убылью глутатиона в организме и выделением его конъюгатов. Реакции глутатионовой конъюгации представлены на схеме 22.

Среди многочисленных химических веществ, способных вступать в реакции конъюгации с глутатионом, находятся и такие соединения, которые могут образовывать глюкуронидные и сульфатные конъюгаты. Так, хорошо известно, что толуол и ксилолы после биотрансформации с участием ОСФ микросомальных монооксигеназ образуют метаболиты (крезолы, бензой-

ная и метилбензойная кислоты, ксиленолы), вступающие в реакции глюкуронидной, сульфатной и глициновой конъюгации. В настоящее время доказано, что существует еще один путь биотрансформации этих соединений, включающий последовательное окисление, сульфирование и конъюгирование с глутатионом [Van Doorn R., 1980]. Особенно наглядно шунтирование путем детоксикации прослеживается на примере метаболизма нафталина (схема 23).



С х е м а 23. Метаболизм нафталина.

Под влиянием микросомальных монооксигеназ нафталин образует соответствующий эпоксид, который под действием микросомальной эпоксидгидратазы переходит в дигидродиолы, превращающиеся в фенолы и катехолы. Последние вступают в глюкуронидную или сульфатную конъюгацию. Однако этот хорошо известный путь биотрансформации нафталина оказался не единственным. Эпоксиды, образующиеся при метаболизме углеводов, способны вступать в конъюгацию с глутатионом. Вследствие этого за эпоксидное производное нафталина конкурируют эпоксидгидратаза и глутатион-S-эпоксидтрансфераза. При действии последнего фермента образуется комплекс эпоксидного производного нафталина с глутатионом, который претерпевает обычные для глутатионового конъюгата превращения до соответствующей меркаптуровой кислоты.

Под влиянием γ -глутамилтрансферазы отщепляется глутаминовая кислота, под действием цистенилглициндипептидазы отщепляется глицин, и затем после стадии ацетилирования образуется конъюгат с меркаптуровой кислотой. Эти два пути детоксикации нафталина дополняют и заменяют друг друга. Их функционирование обеспечивает быстрое устранение высокореактивных

и токсичных метаболитов нафталина. Лишь при «истощении» этих путей эпоксид нафталина начинает реагировать с ДНК, РНК, образовывать ковалентные связи с белками, с реализацией таким образом своего токсического эффекта. Эти примеры свидетельствуют о множественности путей поддержания гомеостаза уже на молекулярном уровне при действии химических веществ на организм. При этом одним из существенных условий является достаточность запасов эндогенных конъюгирующих агентов. Так, по мере действия на организм химических веществ, вступающих в глутатионовую конъюгацию, содержание этого трипептида в тканях уменьшается. Например, через 4 ч после внутрибрюшинного введения крысам хлороформа, бромдихлорметана и четыреххлористого углерода содержание глутатиона в печени уменьшалось до 30 %, 59 % и 88 % от исходного уровня [Pohl L. et al., 1981]. В наших опытах совместно с В. А. Ивановой и Г. Ю. Лазарь показано, что в условиях хронических ингаляционных воздействий стиролом, фенолом, т. е. веществами, способными вступать в глутатионовую конъюгацию, по мере развития стресса регистрируется прогрессивное снижение уровня восстановленного глутатиона в организме. Резкое снижение содержания глутатиона в печени мышей отмечается и при действии ацетаминофена и доксорубина [Wells P. et al., 1980]. По мере истощения запасов эндогенного глутатиона тормозятся реакции глутатионовой конъюгации, нарушаются тем самым процессы детоксикации. Все эти данные послужили основанием для использования синтетического глутатиона для защиты от повреждающего действия ксенобиотиков. Было показано, что восстановленный глутатион оказывает защитный эффект при воздействии бромбензола и парацетамола [Jollow D., 1980]. Он значительно ослаблял мутагенную активность 2,3-дибромпропана и 2,3-дибромпропионовой кислоты [Soderlund E., 1979], а также уменьшал канцерогенное действие полициклических углеводородов [Могоп M. et al., 1977]. В нашей лаборатории В. А. Иванова исследовала защитное действие глутатиона при некоторых интоксикациях. Через 50—60 мин после внутрибрюшинного введения крысам глутатиона в дозе 10 мг/кг уровень восстановленного глутатиона достоверно возрастал (на срок до 2 ч) в крови, печени, мозге и сердце [Белкина З. В. и др., 1981]. Опыты проводились на белых крысах, подвергавшихся воздействию стирола. При метаболизме этого ксенобиотика образуется окись стирола (стирол-7,8-оксид), вступающая в реакции конъюгации с глутатионом [Raschka I. et al., 1979].

Введение глутатиона внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг сразу после ингаляционного воздействия стирола спасло 50 % подопытных животных при 100 % гибели в контроле.

Уровень восстановленного глутатиона в организме, определяющий способность эффективно осуществлять детоксикацию самых разнообразных ксенобиотиков, зависит от скорости его

синтеза и скорости его распада, а также от систем, регулирующих соотношение его окисленной и восстановленной форм. Биосинтез глутатиона протекает в два этапа. На первом этапе из L-глутамата и L-цистеина в присутствии АТФ синтезируется глутамилцистеин. Эту реакцию катализирует фермент глутамилцистеинсинтетаза (6.3.2.2). На втором этапе под воздействием фермента глутатионсинтетазы (6.3.2.3) из глутамилцистеина и глицина в присутствии АТФ синтезируется глутамилцистеинилглицин, или глутатион.

Специальные исследования показали, что восстановление запаса глутатиона в клетках существенно зависит от присутствия в среде сульфированных аминокислот и в первую очередь цистеина и его предшественников [Reed et al., 1980]. Катаболизм глутатиона осуществляется так же, как и его биосинтез, в два этапа. На первом этапе под воздействием фермента γ -глутамилтранспептидазы (2.3.2.2) происходит отщепление глутаминовой кислоты. Затем оставшийся дипептид цистеинилглицин под воздействием фермента цистеинилглициндипептидазы (3.4.13.6) распадается на цистеин и глицин. Уровень восстановленного глутатиона в организме связан не только с соотношением процессов его синтеза и распада. Существенную роль играет активность ферментов, регулирующих соотношение его окисленной и восстановленной форм. К числу таких ферментов относятся глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза, а также группа энзимов, катализирующих реакции взаимодействия глутатиона с разнообразными эндогенными субстратами. В частности, реакцию взаимодействия восстановленного глутатиона с гомоцистином, приводящую к образованию окисленного глутатиона и гомоцистеина, катализирует глутатионгомоцистинтрансгидрогеназа (1.8.4.1). Реакцию окисленного глутатиона с коэнзимом А катализирует коэнзим А-окисленный глутатион оксидооредуктаза (1.8.4.3). Реакцию восстановления глутатиона с цистином катализирует глутатионцистинтрансгидрогеназа (1.8.4.4). Наконец, глутатионпротеиндисульфидоксидоредуктаза (1.8.4.2) катализирует взаимодействие восстановленного глутатиона с дисульфидными группами белков [Isaak I., Binkley F., 1977]. Среди перечисленных ферментов наибольшее значение для поддержания в организме определенного уровня восстановленного глутатиона имеют глутатионредуктаза (1.6.4.2) и глутатионпероксидаза (1.11.1.9).

Глутатионредуктаза относится к НАДФ·Н-зависимым ферментам. Она нуждается в НАДФ·Н, генерация которого идет в глюкозомонофосфатном шунте. Глутатионпероксидаза относится к группе селенсодержащих энзимов [Beutler E. et al., 1975]. Введение селенита натрия крысам вызывает у них повышение активности глутатионпероксидазы [Кругликова Г. О., Штутман У. М., 1976] и увеличение содержания восстановленного глутатиона в крови и печени [Мехтиев М. А. и др., 1981]. Одновременно повышается устойчивость к действию химических соединений, вызывающих

токсический некроз печени [Schwarz K., 1976]. Глутатионпероксидаза ингибируется ионами металлов. Подробная характеристика ферментных систем, участвующих в регуляции уровня глутатиона в организме, содержится в работе Л. А. Тиунова, В. В. Кусова (1980).

Многочисленные работы посвящены конкретным примерам детоксикации различных ксенобиотиков путем образования глутатионовых конъюгатов. Так, подробно исследовано образование глутатионовых конъюгатов с акрилнитрилом [Dixit R. et al., 1981], тетрахлордифенилом [Seymour J., 1976], хлорметилртутью [Hirata E., Takahashi H., 1981] и многими другими соединениями.

Таким образом, система глутатиона наряду с глюкуронидной и сульфатной конъюгациями составляет основу биохимических механизмов поддержания гомеостаза при действии на организм химических веществ. Эти обстоятельства являются еще одним свидетельством в пользу развиваемых В. В. Соколовским (1974, 1984) представлений о роли тиоловых соединений в биохимических механизмах жизнедеятельности.

Конъюгация с аминокислотами. Конъюгация с аминокислотами является биохимическим механизмом обезвреживания ароматических соединений, содержащих карбоксильные группы. К числу таких соединений, в частности, относятся ароматические карбоновые кислоты, их производные, акриловые кислоты и их производные, производные уксусной кислоты, гетероциклические и полициклические карбоновые кислоты. Этот же механизм используется для детоксикации и некоторых эндогенных продуктов, к числу которых в первую очередь относятся желчные кислоты. Конъюгация состоит в образовании пептидной связи между карбоксильной группой ксенобиотика и аминок группой соответствующей аминокислоты. В этих реакциях конъюгации наиболее часто используются аминокислоты глицин, глутамин и таурин. Менее распространены реакции конъюгации с серином, лизином, аланином, гистидином, орнитином, аспарагином, аргинином. При этом весьма выражены видовые различия. Так, конъюгации ксенобиотиков с глицином регистрируются у человека, обезьян, крупного рогатого скота, коз, овец, верблюдов, лошадей, кроликов, морских свинок, собак, кошек, крыс и мышей. В то же время этот вид конъюгации отсутствует у гусей, уток, индюков и цыплят. У человека и некоторых видов обезьян распространены конъюгации ксенобиотиков с глутамином, а птицы и рептилии широко используют в реакциях конъюгации орнитин [Paulson G., 1979]. В то же время у насекомых — клещей, пауков, скорпионов — преимущественное распространение получили реакции конъюгации ксенобиотиков с аргинином [Pan H., Fouts T., 1978]. Подробные сведения о видовых особенностях конъюгации ксенобиотиков с аминокислотами содержатся в обзоре K. Irjala (1972).

Существенную роль в определении характера реакции конъюгации с аминокислотами играет химическая структура ксено-

биотик
мер, с
ные
кислоты
[Kille
Р
ставл

ших в
содержа
подробн
гата гл
Этот пр
конъюга
тем выв
зования
зоата на
антитокс
человека
жается.
тельно н
связано
систем. Б
большин
микросом
вступают
кислоты.
болит бр
кроликов
способно
лов Ю. Ф.
производн

биотика. Так, конъюгации с глицином дают арилкислоты (например, бензойная кислота), конъюгации с глутамином — арилуксусные кислоты (например, фенилуксусная и индолилуксусная кислоты), а таурин образует конъюгаты с желчными кислотами [Killenberg P., Webster L., 1980].

Реакции конъюгации ксенобиотиков с аминокислотами представлены на схеме 24. Подробные сведения о ферментах, участвующих

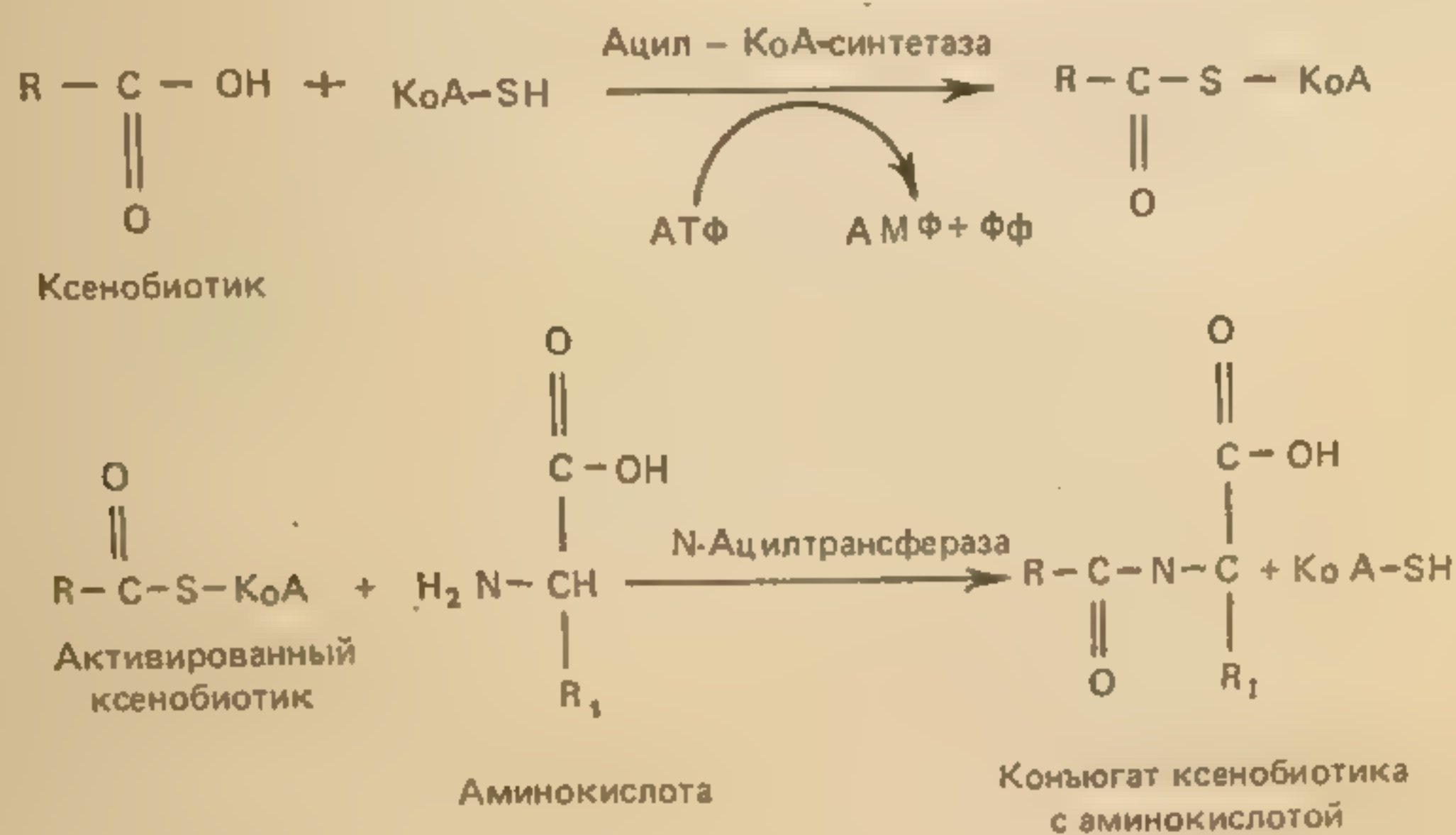


Схема 24. Конъюгация ксенобиотиков с аминокислотами.

щих в реакциях конъюгации ксенобиотиков с аминокислотами, содержатся в обзоре [Killenberg P., Webster L., 1980]. Наиболее подробно исследовано образование гиппуровой кислоты — конъюгата глицина с бензойной кислотой [Szadkowski D. et al., 1980]. Этот процесс протекает преимущественно в печени. Нетоксичный конъюгат — гиппуровая кислота — поступает в плазму крови, а затем выводится с мочой. В клинике исследование скорости образования гиппуровой кислоты после введения в организм бензоата натрия используется в качестве одного из тестов для оценки антитоксической функции печени. При заболеваниях печени у человека интенсивность процесса конъюгации с глицином снижается. Однако информативная ценность данного теста относительно невелика, так как образование глициновых конъюгатов связано с функционированием митохондриальных ферментных систем. В то же время, как это было показано выше, подавляющее большинство реакций конъюгации в гепатоцитах обеспечивается микросомальными или цитозолевыми ферментами. С глицином вступают в конъюгацию также различные производные бензойной кислоты. Однако 3,5-дибром-2-аминобензойная кислота — метаболит бромгексина — не дает конъюгатов с глицином у человека и кроликов. В то же время у собак, крыс и мышей это соединение способно вступать в конъюгацию с глицином [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981]. Зарегистрированы также конъюгации с глицином производных гетероциклических ароматических кислот. В опытах

на собаках и крысах показано, что в виде конъюгата с глицином выделяется изопропоксиацетат [Testa B., Jenner P., 1976].

Существенное значение имеют реакции конъюгации ксенобиотиков с глутамином. Установлено, что один из метаболитов мескалина, галлюциногена растительного происхождения, выделяется у человека в виде конъюгата с глутамином [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981].

Среди всего комплекса реакций конъюгации с аминокислотами особое место занимают реакции конъюгации желчных кислот с таурином. Этот вид конъюгации отличается тем, что фермент, активирующий в I стадии процесса желчные кислоты, — холил-КоА-синтетаза (6.2.1.7) — связан с эндоплазматической сетью и относится к числу микросомальных энзимов. Фермент, обеспечивающий II стадию процесса конъюгации желчных кислот с таурином, — соответствующая N-ацетилтрансфераза — присутствует в растворимой, микросомальной и лизосомальной фракциях клеток [Paulson G., 1979]. У некоторых видов обезьян (капуцины) конъюгатом этого соединения является глутамин [Головенко Н. Я., Карасева Т. Л., 1983].

Метилирование. Метилированию подвергаются ксенобиотики или их метаболиты, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы. К их числу, в частности, относятся алкилфенолы, метоксифенолы, галогенофенолы, тиолы, первичные и вторичные амины. В отличие от других реакций конъюгаций при метилировании не всегда изменяется растворимость и токсичность исходного соединения [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981].

Метилирование протекает в 2 стадии. Донором метильных групп в организме является аминокислота метионин. В I стадии процесса метилирования происходит взаимодействие метионина и АТФ с образованием активной формы метионина — S-аденозил-1-метионина.

Эту реакцию катализирует метионаденозилтрансфераза (2.5.1.6). Во II стадии осуществляется собственно метилирование. Метильная группа от S-аденозил-1-метионина переносится на чужеродное соединение. Реакцию катализируют ферменты из группы метилтрансфераз или трансметилаз, различающихся по своей специфичности к субстратам. Так, например, метилирование центральной гидроксильной группы пирогаллола катализирует катехол-О-метилтрансфераза. Этот фермент существует в двух изоформах. Он обнаружен у человека, крупного рогатого скота, свиней, собак, кошек, кроликов, морских свинок, крыс. Катехол-О-метилтрансферазная активность наблюдается у млекопитающих в печени, почках, селезенке, кишечнике, слюнных железах, щитовидной и паращитовидной железах, гипофизе, сердце, аорте, центральной нервной системе и в коже. Исследования внутриклеточной локализации катехол-О-метилтрансферазы показали, что максимальная активность этого фермента регистрируется в цитозоле. Отмечено также наличие слабой катехол-О-метил-

трансфер
son G., 1

Други
реакции
(2.1.1.25)
алкилфен
ся в мик
у млекоп

Некот
ванию с
Этот фер
рование а
ется пред
феразы, с
рование и
нии ксено

Извест
щих N-м
первичны
золе пече
кроликов,
относится
катализир
Этот же ф
ричных ам
млекопита
и надпоче
гается ря
(витамин
никотинам
дин — в п
тиазол, и
лов Ю. Ф.

Метил
Фермент т
жится в м
R. Vogsha

Высока
печени кро
этого ферм
и цыплят.
активности
дующем п
сердце, ск
1980].

Внутрик
феразы в р

трансферазной активности и в микросомальной фракции [Paulson G., 1979].

Другим ферментом из этой группы, также катализирующим реакции О-метилирования, является фенол-О-метилтрансфераза (2.1.1.25). Этот фермент катализирует метилирование различных алкилфенолов, метоксифенолов, галогенофенолов. Он локализуется в микросомальной фракции печени, легких и других тканей у млекопитающих.

Некоторые эндогенные субстраты подвергаются О-метилированию с помощью фермента гидроксииндол-О-метилтрансферазы. Этот фермент, содержащийся в ЦНС, катализирует О-метилирование ацетилсеротонина до мелатонина. Ацетилсеротонин является предпочтительным субстратом гидроксииндол-О-метилтрансферазы, однако этот фермент способен обеспечивать О-метилирование и других аналогичных субстратов. Его роль в метилировании ксенобиотиков пока недостаточно ясна [Paulson G., 1979].

Известен ряд неспецифичных метилтрансфераз, катализирующих N-метилирование эндогенных и чужеродных соединений, первичных и вторичных аминов. Эти ферменты содержатся в цитозоле печени, легких, селезенке, надпочечниках, мозге у кошек, кроликов, морских свинок, крыс, мышей и цыплят. К их числу относится, в частности, фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза, катализирующая N-метилирование норадреналина до адреналина. Этот же фермент катализирует N-метилирование экзогенных вторичных аминов. Выделено пять форм этого фермента из тканей млекопитающих. Его присутствие отмечено в сердце, почках, мозге и надпочечниках [Paulson G., 1979]. N-метилированию подвергается ряд разнообразных субстратов. При этом никотинамид (витамин РР) и никотин превращаются соответственно в N-метилникотинамид и N-метилникотин [Островский Ю. М., 1979], пиридин — в пирролидин. Субстратами N-метилирования являются тиазол, имидазол, гистамин, этионамид [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981].

Метилирование сульфгидрильных соединений катализирует фермент тиол-S-метилтрансфераза (2.1.1.9). Этот фермент содержится в микросомальной фракции. Его свойства подробно описаны R. Borchardt, C. Cheng (1978).

Высокая активность тиол-S-метилтрансферазы отмечена в печени кроликов, крыс и мышей. Значительно меньше активность этого фермента в печени крупного рогатого скота, морских свинок и цыплят. Органы млекопитающих по степени убывания в них активности тиол-S-метилтрансферазы можно расположить в следующем порядке: печень, легкие, почки, кишечник, селезенка, сердце, скелетные мышцы, эритроциты [Weisiger R., Jakoby W., 1980].

Внутриклеточное распределение активности тиол-S-метилтрансферазы в различных органах белых крыс представлено в табл. 10.

Таблица 10

Внутриклеточное распределение
тиол-S-метилтрансферазной
активности (%) в органах крыс
[Weisiger R., Jakoby W., 1980]

Внутриклеточ- ные фракции	Органы		
	Печень	Сердце	Мозг
Ядро	21	27	20
Митохондрии	10	29	16
Микросомаль- ная фракция	66	38	61
Растворимая фракция	3	6	3

уксусной кислоты, метил-, этилмеркаптанов, β -меркаптоэтанола, тиоурацила и других тиолов [Головенко Н. Я., Карасева Т. Л., 1983].

Во всех рассмотренных выше реакциях метилирования донором метильных групп являлась аминокислота метионин. В последнее время появляются сообщения о том, что донором метильных групп при N-метилировании биологически активных аминов в мозге крыс служит 5-метилтетрагидрофолиевая кислота. По-видимому, и при метилировании ксенобиотиков донором метильных групп может служить 5-метилтетрагидрофолиевая кислота или другие потенциальные источники одноуглеродных остатков. Однако детали этих путей метилирования ксенобиотиков исследованы недостаточно [Paulson G., 1979].

Помимо органических соединений метилироваться может и ряд неорганических веществ. К их числу относятся сера, селен, теллур, ртуть, мышьяк. Так, селенат после восстановления до селенита образует диметилселен. В результате метилирования неорганических соединений образуются диметильные летучие производные [De Bruin A., 1976], выделяющиеся из организма либо вступающие в последующие реакции конъюгации. Например, метилированное производное ртути образует конъюгаты с глутатионом — метилртутьглутатион — и экскретируется с желчью [Hirata E., Takahashi H., 1981].

Ацетилирование. Ацетилированию подвергаются эндогенные и чужеродные соединения, содержащие amino-, гидроксид- и сульфгидрильные группы. Из числа ксенобиотиков, подвергающихся ацетилированию, следует отметить ароматические и алифатические амины, гидразины, гидразиды, сульфаниламиды. В частности, в тканях млекопитающих ацетилируются изониазид, гидразин, аминофлуорен, бензидин, 4-аминоантипирин, анилин, сульфадимезин, сульфамеризин, фурфуриламид, серотонин, трип-

Как следует из таблицы, максимальная активность тиол-S-метилтрансферазы приходится на долю печени. Типичный индуктор микросомальных ферментов фенобарбитал вызывает увеличение активности тиол-S-метилтрансферазы в печени. Этот фермент обеспечивает S-метилирование циклических сульфгидрильных соединений и некоторых тиолов. Так, имеются данные о S-метилировании унитиола, хлортиофенола, 2-тиоацетанилида, 6-пропил-2-тиоурацила, 2-меркаптопропанола [Weisiger R., Jakoby W., 1980], меркапто-

тамин, г
ber W.,
амидов
угроза их
ацетилир
процессом
Ацети
динения —
процессе
в руковод
Собствен
коэнзима
трансфера
Описан
(2.3.1.5),
в цитозо
молекуляр
сульфгидр
тилтрансф
кишечник
надпочечн
в эритроц
млекопита
ляется [Н
ацетилтра
обезьян, к
ликов, мор
время скор
в широких
Имеютс
феразной
энзим нах
отсутстве
он содержа
телиально
Животн
их способ
и кролико
ацетилиро
Встречают
протекают
ber W.,
к токсичес
детоксикац
изониазида
торых нарк
Принадлеж
торов» опре

тамин, гистамин, α -нафтиламин, метиленбис-О-хлоранилин [Weber W., Glowinski S., 1980]. При ацетилировании сульфаниламидов образуются плохо растворимые соединения и появляется угроза их конденсации в мочевыводящих путях. В связи с этим ацетилирование сульфаниламидов нельзя полностью считать процессом детоксикации [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981].

Ацетилированию предшествует синтез макроэргического соединения — ацетилкоэнзима А. Его генерация осуществляется в процессе пируват-дегидрогеназной реакции и подробно описана в руководствах по биохимии [Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф., 1982]. Собственно ацетилирование, т. е. перенос ацетила от ацетилкоэнзима А на ксенобиотик, катализируется соответствующими трансферазами.

Описана ацетил-КоА-зависимая N-ацетилтрансфераза (2.3.1.5), или ариламин-N-трансфераза. Этот фермент локализован в цитозоле клеток различных тканей млекопитающих. Его молекулярная масса — 37 000. Ингибируется реагентами на сульфгидрильные группы [Weber W., Glowinski S., 1980]. N-ацетилтрансферазная активность обнаруживается в печени, легких, кишечнике, мозге, почках, селезенке, матке, яичниках, тестикулах, надпочечниках, слюнных железах, в поджелудочной железе и в эритроцитах [Paulson G., 1979]. В плазме и скелетных мышцах млекопитающих N-ацетилтрансферазная активность не определяется [Hearse D., Weber W., 1979]. Множественные формы ацетилтрансферазной активности встречаются у человека, обезьян, крупного рогатого скота, лошадей, коз, овец, кошек, кроликов, морских свинок, крыс и мышей [Paulson G., 1980]. В то же время скорость ацетилирования отдельных соединений варьирует в широких пределах в зависимости от вида и возраста животных.

Имеются и видовые особенности распределения ацетилтрансферазной активности между клетками. Так, у кроликов этот фермент находится в ретикулоэндотелиальных клетках печени и отсутствует в гепатоцитах. В то же время у крыс в печени он содержится как в гепатоцитах, так и в клетках ретикулоэндотелиальной системы [Weber W., Glowinski S., 1980].

Животные одного вида могут существенно различаться по их способности к ацетилированию ксенобиотиков. У человека и кроликов выделяют группы особей, способных к быстрому ацетилированию чужеродных веществ, — «быстрые ацетиляторы». Встречаются также особи, у которых процессы ацетилирования протекают весьма медленно, — «медленные ацетиляторы» [Weber W., 1973]. «Медленные ацетиляторы» менее устойчивы к токсическому действию ксенобиотиков, которые подвергаются детоксикации путем ацетилирования. Так, терапевтические дозы изониазида оказываются токсичными для представителей некоторых народностей, относящихся к «медленным ацетиляторам». Принадлежность к группе «быстрых» или «медленных ацетиляторов» определяется активностью ацетилтрансфераз. Эти ферменты

различаются по своей субстратной специфичности и по активности. Принадлежность особей к группе «быстрых» или «медленных ацетиляторов» определяется активностью одной из форм ацетилтрансфераз, локализованной в печени и в кишечнике. Активность этой ацетилтрансферазы генетически детерминирована. Она в основном и определяет общую ацетилирующую способность организма. Наряду с этими имеются и другие формы ацетилтрансфераз, активность которых генетически не детерминирована и варьирует в широких пределах.

Ацетилирование ксенобиотиков не всегда является самостоятельным процессом детоксикации. В ряде случаев ацетилирование ксенобиотика служит лишь одной из стадий многоступенчатого процесса, завершающегося глюкуронидной конъюгацией. Так, установлено, что N-2-флуоренилгидроксиламин восстанавливается, ацетируется до N-ацетил-N-2-флуоренилгидроксиламина и затем вступает в реакции глюкуронидной конъюгации. В этих случаях на стадии ацетилирования могут образовываться промежуточные продукты, более опасные, чем исходное соединение. Например, некоторые канцерогенные ароматические амины (2-аминофлуорен, 4-аминобифенил, 2-аминонафталин) на первых стадиях биотрансформации подвергаются ацетилированию. При этом образуются соединения — безусловные канцерогены, обладающие более выраженным канцерогенным действием, нежели исходные соединения [Weissburger et al., 1972]. Этот пример еще раз свидетельствует о том, что реакции конъюгации не являются абсолютно совершенными механизмами детоксикации. В отдельных сравнительно редких случаях в результате некоторых реакций конъюгации образуются токсические продукты. Возможно, что в процессе эволюции для борьбы с такими «ошибками» механизмов детоксикации выработалась способность связывать одни и те же химические соединения с помощью различных механизмов конъюгации.

Помимо рассмотренных выше основных видов реакций конъюгации известны еще некоторые реакции, имеющие относительно небольшое значение для осуществления процессов детоксикации в организме млекопитающих. К числу таких реакций относится фосфатная конъюгация. Известно, что ряд ксенобиотиков в организме образует фосфорные эфиры. Так, у собак, получавших 2-нафтиламин, обнаружен в моче фосфатный конъюгат этого соединения — ди-(2-амино-1-нафтил)фосфат — являющийся предположительно причиной развития рака мочевого пузыря. После введения кошкам фенола в моче у этих животных определялся фенилфосфат [Capel I. et al., 1974]. Следует признать, что фосфорилирование чужеродных соединений у млекопитающих — явление, относительно редкое и не имеющее существенного значения. В то же время фосфорилирование эндогенных природных соединений получило исключительное развитие. Существующие в организме ферментные системы, обеспечивающие фосфо-

рилирование
субстратно
могут быть
К числу
ксенобиоти
гаций с ксе
ченны.

Индукторы и
микросомальны

Активность
процессы би
биотиков, та
конъюгации
ся строго по
раста и фу
стрессовые
ниями актив
Определенну
активности э
на функцион
процессы дет
условно мож
микросомаль
ингибиторов
весьма важн
можно иссле
иного ксено
биотиков, мо
действия. Ин
могут служи
интоксикации

Индуктор
описано боле
чение активн
ся барбит
роды, бифени
появляются
способностей
активности м
полихлориро
бромированн
нафтола [Faj
тетрахлорбен
[Hagman A.
кова Н. М., С
sky R., Louis

рилирование эндогенных продуктов, обладают очень высокой субстратной специфичностью и весьма в ограниченной степени могут быть использованы для детоксикации ксенобиотиков.

К числу реакций конъюгации относят также реакции ксенобиотиков с глицилтаурином и формилом. Эти виды конъюгаций с ксенобиотиками встречаются редко и недостаточно изучены.

Индукторы и ингибиторы микросомальных монооксигеназ

Активность микросомальных монооксигеназ, катализирующих процессы биотрансформации в первой фазе детоксикации ксенобиотиков, так же как активность энзимов, участвующих в реакциях конъюгации, составляющих вторую фазу детоксикации, не является строго постоянной. Она зависит от режима питания, пола, возраста и функционального состояния организма. Известно, что стрессовые состояния сопровождаются значительными изменениями активности этих ферментных систем [Paulson G., 1979]. Определенную роль играют также сезонные и суточные колебания активности этих энзимов. Однако наиболее выраженное действие на функционирование биохимических систем, ответственных за процессы детоксикации, оказывают химические вещества, которые условно можно разделить на 2 группы: индукторов и ингибиторов микросомальных монооксигеназ. Исследование индукторов и ингибиторов микросомальных ферментов имеет для токсикологии весьма важное значение. С помощью индукторов и ингибиторов можно исследовать степень участия ОСФ в метаболизме того или иного ксенобиотика. Зная индукторные характеристики ксенобиотиков, можно прогнозировать характер их комбинированного действия. Индукторы и ингибиторы микросомального окисления могут служить основой для средств профилактики и лечения интоксикации.

Индукторы микросомальных монооксигеназ. В литературе описано более 250 химических соединений, вызывающих увеличение активности микросомальных ферментов. К их числу относятся барбитураты, полициклические и хлорированные углеводороды, бифенилы, спирты, кетоны, некоторые стероиды. Ежегодно появляются все новые сообщения с описанием индукторных способностей у конкретных химических веществ. Так, увеличение активности микросомальных монооксигеназ отмечено при действии полихлорированных бифенилов [Parkinson A. et al., 1980], эфиров бромированных дифенилов [Carlson G., 1980], 1-м-толуол-азо- α -нафтола [Fajita S. et al., 1982], алкоголя [Joly J., 1980], 2, 3, 7, 8-тетрахлорбензо-*n*-диоксина [Vodicnik et al., 1981], бензина [Hagman A. et al., 1981], производных прегненолона [Мананкова Н. М., Салганик Р. И., 1977], сигаретного дыма [Kushinsky R., Louis C., 1976], дигидрела [Нагашян О. З. и др., 1980],

диоксана [Pawar S., Mungikar A., 1976], изооктана [Conney A. et al., 1977], пелоида [Лещинский А. Ф. и др., 1980].

Комбинированное действие индукторов, например фенобарбитала и антипирина или рифампицина и антипирина, вызывает значительно более выраженный эффект, нежели раздельное применение этих соединений [Ohnhaus E. et al., 1983], однако такие закономерности характерны не для всех сочетаний индукторов. Так, было установлено, что фенобарбитал, так же как эстрадиол, увеличивает включение фенилаланина в бесклеточной белоксинтезирующей системе из микросом печени крыс. При этом выявляется прямая корреляционная связь между увеличением скорости включения фенилаланина *in vitro* и повышением содержания цитохрома Р-450 *in vivo*. В то же время при совместном введении фенобарбитала и эстрадиола эти два индуктора не вызывали суммации эффектов, если судить по уровню цитохрома Р-450. По-видимому, между фенобарбиталом и эстрадиолом существуют конкурентные отношения при взаимодействии их с цитохромом Р-450 [Сергеев П. В., Ведерникова Н. Н., 1975].

К числу индукторов относятся инсектициды (ДДТ, алдрин, гексахлорциклогексан) и многочисленные медикаментозные препараты: анальгетики (амидопирин), транквилизаторы и нейролептики (мепротан, сибазон, аминазин), противовоспалительные средства (бутадион), гипогликемические препараты (букарбан), антигистаминные (димедрол), антитуберкулезные средства (рифампицин), стероиды (тестостерон, метилтестостерон, гидрокортизон, преднизолон). Несмотря на разнообразие химического строения, все индукторы имеют ряд общих признаков. Так, все индукторы относятся к числу липидорастворимых соединений и характеризуются тропизмом по отношению к мембранам эндоплазматического ретикулума. Индукторы являются субстратами микросомальных ферментов.

Наиболее мощные индукторы характеризуются длительным периодом полувыведения. Другими словами, эти соединения должны достаточно долго находиться в контакте с клетками организма, чтобы проявить свою способность индуцировать микросомальные монооксигеназы [Petcheron F., 1980].

Все вещества, вызывающие активацию ОСФ, могут быть разделены на две группы: индукторы широкого спектра действия и индукторы узкого спектра действия, избирательно активирующие биотрансформацию отдельных соединений. К первой группе относятся фенobarбитал и другие барбитураты, хлорированные углеводороды, в том числе ДДТ. Индукторы этой группы обладают способностью ускорять биотрансформацию многочисленных липидорастворимых веществ, увеличивая содержание в микросомальной фракции цитохрома Р-450 и активность НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазы [Цырлов И. Б. и др., 1977], стимулируя процессы окисления, восстановления и реакции глюкуронидной конъюгации [Percheron F., 1980]. При этом отмечается пролиферация эндо-

плазматического ретикулума в гепатоцитах, увеличивается масса печени, в которой возрастает содержание микросомального белка, фосфолипидов, повышается активность глюкуронилтрансферазы. Степень выраженности индуцирующего действия веществ этой группы зависит от их химического строения. Например, фенильные производные тиобарбитуровой кислоты стимулируют гидроксилазную активность в микросомальной фракции слабее, чем фенobarбитал [Степанова Е. И. и др., 1980]. Сравнительное исследование секобарбитала, тиопентала, пентobarбитала, аллобарбитала, фенobarбитала и барбитала показало, что эти производные барбитуровой кислоты с различной эффективностью индуцируют активность микросомальных ферментов. Выяснилось, что наиболее активными являются соединения, имеющие относительно большой период полувыведения. Увеличение активности цитохрома Р-450 под влиянием фенobarбитала, пентobarбитала и аллобарбитала происходило по типу субстратного стимулирования. Барбитал же повышал преимущественно активность НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазы и увеличивал содержание в тканях цитохрома b_5 [Ioannides C., Park D., 1975].

Другим примером зависимости степени выраженности индуцирующих свойств от химического строения индукторов могут служить производные бензола. Крысам-самцам внутрь в течение 4 дней вводились бензол, толуол, ксилол, мезетилден, 1,3,5-триметилбензол. Все вещества, кроме п-ксиола, в 1,5—2 раза увеличивали концентрацию цитохрома Р-450 в печени крыс. Активность цитохрома b_5 возрастала только под влиянием бензола, мезетилена и п-ксилола. Все вещества увеличивали активность НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазы. Токсичность и способность бензола и его метильных производных увеличивать активность микросомальных ферментов коррелировала с числом метильных групп. Параориентация метильных групп снижала способность химических веществ индуцировать микросомальные энзимы [Ungvary G. et al., 1981]. Наибольшей активностью в этом отношении из числа ксиолов обладают метаизомеры. Хорошим индуктором является и этилбензол. Индуцирующая способность существенно зависит от дозы и режима введения препаратов. Длительное, в течение 4 нед, введение малых доз ароматических углеводов не влияло на активность печеночных монооксигеназ у белых крыс-самцов. В то же время трехдневное ингаляционное воздействие бензола и толуола вызвало увеличение содержания цитохрома Р-450 в печени и стимулировало метаболизм бифенила [Taftgard R. et al., 1982].

Максимальная активность ОСФ под влиянием индукторов достигает своего максимума через несколько дней, но биологические последствия могут наблюдаться значительное время за счет вторичной модификации биохимических систем [Percheon F., 1980]. Свойства барбитуратов индуцировать микросомальные ферменты оказались полезными при передозировках антико-

агулянтов. Так, например, гептабарбитон ускоряет биотрансформацию антикоагулянтов и к тому же снижает их всасывание в желудочно-кишечном тракте [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981]. Барбитураты ускоряют биотрансформацию у целого ряда лекарственных препаратов — стероидных гормонов, синтетических контрацептивных средств, антибиотиков, жирорастворимых витаминов и противоопухолевых препаратов.

К числу индукторов второго типа в первую очередь следует отнести метилхолантрен и другие ПАУ. Этот вид индукторов стимулирует ароматическое гидроксирование, N-гидроксирование, глюкуронидную конъюгацию и вызывает появление в микросомальной фракции цитохрома Р-448, который обеспечивает гидроксирование полициклических углеводородов и анилина [Цырлов И. Б. и др., 1977]. Действие индукторов второго типа характеризуется появлением в эндоплазматическом ретикулуме одной из разновидностей цитохрома Р-450 — цитохрома Р-448, отсутствующего у интактных животных. При этом активность НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы не изменяется [Legum W., Netter K., 1980]. Следовательно, индукторы второго типа стимулируют лишь те реакции, которые протекают с участием цитохрома Р-448. 3-Метилхолантрен ускоряет О-диэтилирование 7-этоксифеноксазона, повышает активность этоксикумарин-О-диэтилазы [Dent J. et al., 1976] и стимулирует биотрансформацию ряда канцерогенов и проканцерогенов [Holder G. et al., 1975].

Особую группу индукторов микросомальных энзимов представляют смеси полихлорированных бифенилов (ахлор-1254), гексахлорбензол и некоторые другие соединения. Они относятся к группе индукторов смешанного типа. При воздействии ахлора-1254 на крыс-самцов у последних в микросомальной фракции печени отмечалось увеличение содержания как цитохрома Р-450, так и цитохрома Р-448. В этом случае индукция осуществлялась как по типу фенобарбитала, так и по типу 3-метилхолантрена [Alvares A., Karras A., 1976]. Индуцируемые цитохромы различались между собой и по своей антигенной структуре. Полихлорированный бифенил, так же как и фенобарбитал, повышал содержание цитохрома Р-450, повышал активность НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы. В то же время этот препарат, так же как и 3-метилхолантрен, стимулировал гидроксирование анилина [Schidate T., Soto R., 1980], ускорял метаболизм пиренов, хризол, фенантрена, бензантрацена и других полициклических ароматических углеводородов [Schmoldt et al., 1980].

Способность химических соединений индуцировать биотрансформацию ксенобиотиков зависит и от индивидуальных особенностей организма. Животные одного вида, но разных линий по-разному реагируют на воздействие индукторов. Так, изосафрол и пиперонилбутоксид в опытах на мышах линии С5-7BL10 проявили выраженную способность активировать микросомальные монооксигеназы. Однако у мышей линии DBA/2 эти же соединения

не оказали с
те же самые
Способно
оксидаз со см
направленно
ратов, β-нафт
нений в поч
оксигеназы
1980], феноб
активность Н
оксигеназ в
β-нафтофлаво
ности арил
деэтилазы [S
внутрибрюши
повышал в п
зы, арилугле
Одновременн
При этом в
не наблюдала

Существу
воздействие
ОСФ. Так, х
в 3—4 раза по
мышей. Одна
ние в печени
Типичный ин
шал содержа
увеличивал а
же препарат
в легких и у
Tzui-Huei et
чаются также
ванных углево
соединений
разных видов
ший эффект
[Ford E. et al
Большое
реакции ОСФ
рассмотрен в
новорожденны
медленно, в с
монооксигеназ
рождения бы
оксигеназ. Ос
высокая чувст
ОСФ у молод

не оказали сколько-нибудь заметного индуцирующего действия на те же самые ферменты [Fenell T. B. et al., 1980].

Способность химических веществ индуцировать активность оксидаз со смешанными функциями имеет определенную органный направленность. Сравнительное исследование действия барбитуратов, β -нафтофлавона и азосафрала показало, что из этих соединений в почках грызунов активировали микросомальные монооксигеназы лишь два последних соединения [Hook I. et al., 1980], фенobarбитал не оказывал также никакого действия на активность НАДФ-Н-цитохром Р-450 редуктазы и других монооксигеназ в предстательной железе белых крыс. В то же время β -нафтофлавон в этом органе вызывал резкое увеличение активности арилуглеводородгидроксилазы и 7-этоксирезорифин-О-деэтилазы [Söderkvist P. et al., 1982]. Транс-стильбен-оксид при внутрибрюшинном введении крысам в течение 2 дней по 200 мг/кг повышал в печени активность микросомальных-эпоксидгидратазы, арилуглеводородгидроксилазы, аминопиридин-N-деметилазы. Одновременно возрастало содержание цитохрома Р-450 в печени. При этом в легких активация микросомальных монооксидаз не наблюдалась [Mukhtar H. et al., 1978].

Существуют выраженные видовые различия в реакциях на воздействие химических веществ, индуцирующих активность ОСФ. Так, хлорид кобальта при подкожном введении 40 мг/кг в 3—4 раза повышал активность микросомальных монооксигеназ у мышей. Однако у крыс это вещество, напротив, снижало содержание в печени цитохрома Р-450 [Legrum W., Netter K., 1980]. Типичный индуктор ахлор-1254 при введении его крысам повышал содержание в легких цитохрома Р-450 и значительно увеличивал активность бензпиренгидроксилазы. У кроликов этот же препарат, напротив, снижал содержание цитохрома Р-450 в легких и уменьшал активность бензпиренгидроксилазы [Ueng Tzuu-Huei et al., 1980]. Выраженные видовые различия отмечаются также и при индуцирующем действии различных хлорированных углеводородов. Сравнительное исследование влияния этих соединений на активность аминопирин-N-деметилазы печени разных видов животных показало, что максимальный индуцирующий эффект регистрируется у овец, минимальный — у лошадей [Ford E. et al., 1976].

Большое внимание уделяется возрастным особенностям реакции ОСФ на действие индукторов. Подробно этот вопрос рассмотрен в обзорной работе Л. А. Тиунова (1981). Плод и новорожденные животные метаболизируют ксенобиотики очень медленно, в связи с почти полным отсутствием микросомальных монооксигеназ в момент рождения. Через 3—5 нед после рождения быстро возрастает активность микросомальных монооксигеназ. Особенностью ОСФ у молодых животных является их высокая чувствительность к действию индукторов. Стимуляцию ОСФ у молодых животных можно получить дозой индуктора,

значительно меньшей той, которая вызывает аналогичный эффект у взрослых особей [Реммер Г., 1980]. По мере старения организма изменяется и активность микросомальных монооксигеназ. У старых животных сохраняется способность ОСФ к индукции, но она выражена слабее, нежели у молодых и взрослых особей [Парамонова Г. И., 1981]. Существуют наблюдения о том, что у человека способность к индукции микросомальных монооксигеназ сохраняется до 65—75 лет [Percheron F., 1980].

Многочисленные исследования посвящены изучению механизмов индуцирующего действия химических веществ на микросомальные монооксигеназы. В настоящее время стало очевидно, что под воздействием химических веществ-индукторов происходит синтез микросомальных белков-ферментов *ad novo* [Большев В. Н., 1980]. В основе действия индукторов лежит активация генома с последующим синтезом микросомального белка и гема [Цырлов И. Б. и др., 1977]. Косвенным доказательством этого являются данные, полученные с использованием ингибиторов белкового синтеза. Так, α -гексахлорциклогексан, являясь типичным индуктором, вызывает увеличение активности ОСФ, усиление синтеза ДНК и увеличение размеров печени. Ингибитор белкового синтеза актиномицин Д, блокирующий элонгацию цепей РНК, введенный животным в течение первых 5 ч после воздействия ксенобиотика, полностью блокирует его индукторное действие [Schulte-Hermann R., 1977]. Аналогичные результаты получены с использованием α -аманитина, ингибирующего активность РНК-полимеразы II, пуромицина, прерывающего синтез белка на стадии элонгации полипептидных цепей, циклогексиламида, блокирующего пептилтрансферазную реакцию. Механизм индукции ОСФ включает усиление синтеза белка и РНК. Возрастает поверхность гладкого и шероховатого эндоплазматического ретикулума, увеличивается количество рибосом [Ляхович В. В., Цырлов И. Б., 1981]. Синтез белка стимулируется путем увеличения пула РНК как за счет торможения ее деградации, так и вследствие увеличения скорости трансляции.

Показано, что под влиянием фенобарбитала ускоряется включение меченного по водороду фенилаланина в белокобразующей системе из микросом печени крыс. Этот процесс коррелировал с увеличением содержания цитохрома Р-450 [Сергеев П. В. и др., 1975].

Вероятно, индукторы разного типа оказывают свое индуцирующее влияние на микросомальные монооксигеназы различными путями. Фенобарбитал стимулирует синтез мРНК в ядре и облегчает процесс транспорта от ядра к цитоплазме. Фенобарбитал действует также и на стадии трансляции, ингибируя рибонуклеазу в цитоплазме. Это увеличивает стабильность информационной РНК и полисом в клетках печени. Метилхолантрен, напротив, не оказывает влияния на активность рибонуклеазы. Для действия индукторов обоого типа общим является усиление синтеза белка,

усиление синтеза
фракции цитоплазмы
Р-448 (индукция)
гих индукторов
НАДФ-Н-цитохрома
По мнению
индукции цитохрома
в цитоплазме
ших фенобарбитала
этого препарата
полисомной
в цитоплазме
использовании
цитохрома Р-450
через 3 ч после
достигается
Р-450, наблюдается
с ускорением
специфического
временно с индукцией
исходит стимуляция
Механизм этого
ческой группы
и культурой
одновременно
синтеза гема
увеличение количества
1981]. δ -Амино-
митохондриях
фосфата α -амино-
гвая декарбонил-
вую кислоту (соедине-
ся при участии
кислоты и образует
порфириноген
денсация этого
Последний декарбонил-
уропорфириноген
превращений
который переносит
фермента гема
Таким образом
метилхолантрена
части цитохрома
лов И. Б., 1981].
метилхолантрена
участии в этом
поступление в

усиление синтеза гема, увеличение содержания в микросомальной фракции цитохрома Р-450 (индукторы 1-го типа) и цитохрома Р-448 (индукторы 2-го типа). При действии фенобарбитала и других индукторов 1-го типа происходит увеличение активности НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазы [Percheron F., 1980].

По мнению некоторых авторов, решающую роль в механизме индукции цитохрома Р-450 фенобарбиталом играет появление в цитоплазме нового мессенджера. В опытах на крысах, получавших фенобарбитал (10 мг/кг), показано, что после введения этого препарата происходит 30-кратное увеличение содержания полисомной цитохром Р-450-мРНК, что обусловлено появлением в цитоплазме нового мессенджера, а не более эффективным использованием предшественников мРНК. Увеличение содержания цитохрома Р-450 и РНК может быть зарегистрировано уже через 3 ч после введения фенобарбитала, а стационарный уровень достигается через 20 ч. Увеличение содержания цитохрома Р-450, наблюдаемое после введения фенобарбитала, связано с ускорением синтеза его белковой части в результате трансляции специфической цитоплазматической цитохром Р-450-мРНК. Одновременно с индукцией синтеза апофермента цитохрома Р-450 происходит стимулирование образования и соответствующего гема. Механизм этого согласованного синтеза апофермента и протетической группы был исследован в опытах с куриными эмбрионами и культурой гепатоцитов. Оказалось, что фенобарбитал вызывал одновременно быстрое увеличение активности ключевого фермента синтеза геминных структур — δ -аминолевулинатсинтетазы — и увеличение концентрации цитохрома Р-450 [Giger U., Meyer U., 1981]. δ -Аминолевулинатсинтетаза обеспечивает образование в митохондриях из глицина, сукцинил-коэнзима А и пиридоксальфосфата α -амино- β -кетoadипиновой кислоты, которая, подвергаясь декарбоксилированию, превращается в δ -аминолевулиновую кислоту (δ -АЛК). Затем две молекулы δ -АЛК конденсируются при участии фермента дегидрогеназы аминокетовулиновой кислоты и образуют порфобилиноген. Под действием фермента порфобилиногендезаминазы происходят дезаминирование и конденсация этого соединения с образованием уропорфириногена I. Последний декарбоксилируется под влиянием декарбоксилазы уропорфириногена и образуется копропорфириноген I. После ряда превращений происходит образование протопорфириногена IX, который переходит в протопорфирин IX. Последний под влиянием фермента гемсинтетазы соединяется с железом и образуется гем. Таким образом, фенобарбитал, так же как и индукторы типа метилхолантрена, одновременно ускоряет синтез как белковой части цитохрома Р-450, так и его гема [Ляхович В. В., Цырлов И. Б., 1981]. Исследуя механизм индуцирующего действия метилхолантрена, С. Манеп и соавт. (1978) пришли к выводу об участии в этом процессе циклической АМФ. Предполагается, что поступление в организм вещества-индуктора приводит к активации

аденилатциклазы и к увеличению концентрации внутриклеточной цАМФ. В свою очередь, это приводит к повышению активности цАМФ-зависимых протеинкиназ, усилению интенсивности фосфорилирования кислых белков клеточного ядра, усилению синтеза РНК. Подчеркивая важную роль цАМФ в процессе индукции ОСФ, П. Д. Горизонтов и Т. Н. Протасова (1981) указывают, что аденилатцикласный механизм участвует и в активировании аминоклевулинатсинтетазы — ключевого фермента синтеза гема, что позволяет синхронизировать усиление синтеза как апофермента, так и гема цитохрома Р-450. Рассмотренные сведения о механизме действия индукторов микросомальных ферментов не могут считаться исчерпывающими. Остается еще много неясных вопросов, требующих своего разрешения. Высказывается предположение, что действие индукторов через стимуляцию синтеза белка является не единственным механизмом, обеспечивающим увеличение активности микросомальных монооксигеназ. Еще в самом начале исследования этого вопроса обращалось внимание на возможность увеличения активности ОСФ за счет торможения катаболизма белков-ферментов, вследствие угнетения индукторами лизосомальных ферментов [Percheron F., 1981]. Эта точка зрения, частично объясняя некоторые стороны индуцирующего влияния ксенобиотиков на микросомальные монооксигеназы, не объясняет механизма появления под влиянием индукторов новых разновидностей ферментов, активность которых у интактных особей не регистрируется. Помимо изложенного выше механизма индукции, в литературе существуют и некоторые другие точки зрения на этот процесс. Так, предполагается, что стимулирование барбитуратами биотрансформации ксенобиотиков связано не только с их способностью активировать синтез белков-ферментов *ad novo*, но и с некоторыми другими особенностями их действия. В частности, известно, что барбитураты (например, фенобарбитал, амитал, нембутал) являются ингибиторами, тормозящими функционирование митохондриальной дыхательной цепи транспорта электронов. Барбитураты угнетают активность НАД·Н-зависимых дегидрогеназ и тем самым способствуют накоплению в митохондриях НАД·Н, регуляторно перключая поток электронов на эндоплазматический ретикулум, где они используются в реакциях микросомального окисления [Чистяков В. В. и др., 1979]. Возможно, что этот механизм может играть какую-то вспомогательную роль индукции ОСФ, однако и он не объясняет причин появления новых видов ферментов после воздействия ксенобиотиков. Вероятнее всего, данный процесс обусловлен влиянием индукторов на ядерный аппарат клетки, синтез белков-ферментов *ad novo*. Детальной расшифровке механизмов этого влияния посвящены многочисленные работы. В частности, подробные сведения о механизме индуцирующего действия химических веществ на ОСФ содержатся в специальных монографиях и обзорах [Арчаков А. И., 1975; Ляхович В. В., Цырлов И. Б., 1981; Метелица Д. И.,

1982; Вг
1978; Ла
Анали
торов ми
эффекти
концентр
цирующе
активаци
мощью а
рующего
опытах п
метаболи
В наших
ционного
оксигеназ
Опыты ст
150—180
составлял
массы, не
подопытн
фракцию
перфузиро
раствором
Р-450. Ра
действии
бензол
цитохрома
вала отчет
чение кон
содержан
образом,
концентра
тор ОСФ,
деление х
сомальног
животных
которые веш
роли инги
признавая
ингибитор
ния польза
нятой.
Ингиби
торов микр
соединения
можно раз
Первую
действия. Р

1982; Bresnick E., 1980; Donneli M. et al., 1976; Hahn H. et al., 1978; Lake B. et al., 1979; Pawar S. et al., 1976].

Анализ существующих взглядов на механизм действия индукторов микросомальных монооксигеназ позволяет заключить, что эффективность действия этих соединений связана с дозой или концентрацией и экспозицией. Действительно, зависимость индуцирующего действия от дозы индуктора показана на примере активации микросомального гидроксилирования анилина с помощью ацетона [Anders M., Gander J., 1979]. Зависимость индуцирующего действия от длительности экспозиции установлена в опытах по стимулированию хлорорганическими инсектицидами метаболизма чужеродных соединений [Prost G. et al., 1977]. В наших опытах специально исследовалась зависимость ингаляционного действия бензола на активность микросомальных монооксигеназ от концентрации индуктора [Тиунов Л. А. и др., 1977]. Опыты ставились на беспородных белых крысах-самцах массой 150—180 г. Продолжительность ингаляционного воздействия составляла 4 ч. Контролем служили животные того же пола и массы, не подвергавшиеся воздействию бензола. После затравки у подопытных и контрольных животных выделяли микросомальную фракцию печени по методу Omura Sato. Предварительно печень перфузировали *in situ* через нижнюю полую вену физиологическим раствором. В микросомальной фракции определяли цитохром Р-450. Расчет производили на 1 мг микросомального белка. При действии минимальной из испытанных концентраций — 3 мг/л — бензол не оказал достоверного влияния на активность цитохрома Р-450. Концентрация бензола, равная 11,9 мг/л, вызвала отчетливую индукцию цитохрома Р-450. Дальнейшее увеличение концентрации бензола до 35 мг/л приводило к снижению содержания цитохрома Р-450 в микросомальной фракции. Таким образом, было установлено, что в зависимости от действующей концентрации одно и то же вещество может выступать и как индуктор ОСФ, и как ингибитор. Следовательно, можно считать, что деление химических веществ на индукторы и ингибиторы микросомального окисления является условным. В зависимости от вида животных, путей введения, примененных доз (концентраций) некоторые вещества могут выступать либо в роли индукторов, либо в роли ингибиторов микросомальных монооксигеназ. Тем не менее, признавая условность деления ксенобиотиков на индукторы и ингибиторы ОСФ, мы считаем возможным для удобства изложения пользоваться этой классификацией, являющейся общепринятой.

Ингибиторы микросомальных монооксигеназ. К числу ингибиторов микросомальных монооксигеназ относятся многочисленные соединения различной химической природы, которые условно можно разделить на несколько групп.

Первую группу составляют обратимые ингибиторы прямого действия. В эту группу входят эфиры, спирты, лактоны, изоци-

анаты, оксигенированные стероиды, фенолы, антиоксиданты, хиноны, производные пиридина: имидазол, элlepтицины, бензофлавоны и др.

Во вторую группу входят обратимые ингибиторы непрямого действия, оказывающие влияние на микросомальные ферменты через промежуточные продукты своего метаболизма, которые образуют комплексы с цитохромом Р-450. К этой группе относятся производные бензола, арилалкиламины, алкиламины, SKF-525A и его производные, ароматические амины, гидразины.

Третья группа включает необратимые ингибиторы, разрушающие цитохром Р-450. К их числу относятся полигалогенированные алканы, производные олефинов, аленины, производные ацетилена, циклопропиламины, серосодержащие соединения и др.

Четвертую группу составляют ингибиторы, тормозящие синтез и (или) ускоряющие распад цитохрома Р-450. Это ионы металлов, органические соединения, влияющие на синтез гема, ингибиторы белкового синтеза.

Данная классификация, основанная на механизме действия ингибиторов, является основой для их систематизации и исследования [Testa В., Jenner Р., 1981].

Широкую известность получило ингибирующее действие окиси углерода, которая при взаимодействии с цитохромом Р-450 образует комплекс с максимумом поглощения при длине волны 450 нм. Окись углерода подавляет гидрокселирование кольца 2-ацетамидофлорена в микросомах печени хомяков, подавляет N-гидрокселирование анилина в микросомах печени кролика, угнетает реакции деметилирования п-нитроанизола в легких кролика. При этом отмечается, что ингибирующее действие окиси углерода определяется соотношением ее с кислородом. При увеличении содержания кислорода в газовой среде ингибирующее действие окиси углерода уменьшается. Соотношение P_{CO}/P_{O_2} , необходимое для 50 % торможения реакции деметилирования в микросомах легких кролика, составляет около 0,025 [Knoblauch А. et al., 1981].

Из числа других ингибиторов первой группы подробно исследованы производные пиридина [Born I., 1980] и эллиптицина [Leska Р. et al., 1978]. Так, 9-оксиэллиптицин угнетает активность аминопурин-N-деметилазы, анилингидроксилазы, 7-этоксикумарин-О-деэтилазы и бензпиренгидроксилазы. Эллиптицины уменьшают действие индукторов микросомальных монооксигеназ и предупреждают развитие мутагенных эффектов под влиянием полициклических ароматических углеводородов. Определенный интерес представляют также производные имидазола — 1-нафтил-4(5)-имидазол и 3-бромфенил-4(5)-имидазол, которые, ингибируя микросомальное окисление эстрогенов, нарушают обмен стероидов в организме [Bolt Н., Kassel Н., 1976].

В исследовательских работах в качестве ингибитора оксидаз со смешанными функциями часто применяют препарат SKF-525,

предста
ацетат.
и исполь
ции ксе
Tice R.,
2,4-дихл
6-фенокс
ингибиру
внутрибр
(DL₅₀) п
печени, с
вания [T

Сравни
природы
они суш
выражен
рования
амины ра
пирин; а

Из ин
серосодер
численны
действия
фида тет
карбамат
анилинги
разы ми
Однократ
карбамат
содержан
исследуем
действии
ного дем
1976]. Се
Р-450 в м
обнаруже
шие перо
ствию сер
ших соеди
относятся
ингибитор
цитохром
1977]. Ок
угнеталос
В концент
тормозяще
Из чис
действие ч

представляющий собой 2-диэтиламиноэтил-2,2-дифенилпропил-ацетат. Это соединение относится ко второй группе ингибиторов и используется для исследования роли продуктов биотрансформации ксенобиотиков в развитии токсических эффектов [Ivett G., Tice R., 1981]. К этой же группе ингибиторов относятся метапирон-2,4-дихлор-6-фенил-феноксиэтилдиэтиламин, ДХФЭЛ-2,6-дихлор-6-феноксиэтиламин и анилин [Ebel R., 1981]. Исследовано ингибирующее действие нитрозодиметиламина (НДМА). При внутрибрюшинном введении НДМА белым крысам в дозе 50 мг/кг (DL_{50}) происходит уменьшение содержания цитохрома Р-450 в печени, снижается скорость НАДФ·Н, зависимого N-деметилирования [Тутелян В. А., Лашнева Н. В., 1983].

Сравнительное исследование аминов различной химической природы показало, что по своим ингибирующим способностям они существенно отличаются друг от друга. Так, по степени выраженности ингибирующего действия на процессы гидроксилирования в микросомальной фракции печени крыс исследованные амины располагаются в следующем порядке: антипирин; аминопирин; анилин; метиланилин; диметиланилин [Akhrem A., 1976].

Из ингибиторов третьей группы специально следует отметить серосодержащие соединения, привлечение к себе внимание многочисленных авторов. Было проведено сравнительное исследование действия дисульфида тетраэтилтиурама (дисульфирама), дисульфида тетраметилтиурама, диэтилдитиокарбамата, диметилдитиокарбамата на содержание цитохрома Р-450 и активность анилингидроксилазы, этилморфин-N-деметиلاзы и карбоксилэстеразы микросом печени крыс [Zemaitis M., Greene F., 1979]. Однократное пероральное введение диэтил- и диметилдитиокарбаматов (1 г/кг) приводило к существенному уменьшению содержания цитохрома Р-450 и снижению активности всех исследуемых микросомальных ферментов. При ингаляционном действии сероуглерода у крыс отмечалось торможение окислительного деметилирования аминопирина [Kromer M., Freundt K., 1976]. Сероуглерод вызывал уменьшение содержания цитохрома Р-450 в микросомальной фракции печени крыс. При этом было обнаружено, что некоторые изоформы цитохрома Р-450, обладающие пероксидазной активностью, проявляют устойчивость к действию сероуглерода [Torres M. et al., 1981]. К числу серосодержащих соединений, оказывающих ингибирующее действие на ОСФ, относятся и аминотиолы. Цистеамин, так же как и типичный ингибитор ОСФ метирапон, угнетал активность НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы печени у крыс и мышей [Mull R. et al., 1977]. Окислительное деметилирование микросомами кодеина угнеталось на 30 % при концентрации в среде аминотолов 10^{-2} М. В концентрации 10^{-6} М ни цистеамин, ни цистамин не оказывали тормозящего действия на ОСФ [Bonfils C. et al., 1978].

Из числа ингибиторов третьей группы подробно исследовано действие четыреххлористого углерода. Установлено, что это ве-

щество уменьшает содержание цитохрома Р-450 в микросомальной фракции печени крыс и тормозит процессы гидроксилирования. При взаимодействии с цитохромом Р-450 четыреххлористый углерод образует радикалы Cl^- и CCl_3^{\cdot} , которые в последующем трансформируются до CO и HCl [Ullrich N. et al., 1979]. При этом наступает деструкция цитохрома Р-450 [Head B. et al., 1981]. Четыреххлористый углерод снимает индуцирующее действие фенобарбитала на цитохром Р-450. В то же время он не оказывает влияния на индукцию метилхолантреном цитохрома Р-448. Четыреххлористый углерод не влияет на содержание в микросомальной фракции печени белых крыс цитохрома b_5 и активность НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазы. Деструкция цитохрома Р-450 под влиянием четыреххлористого углерода сопровождается снижением содержания и гемового компонента этого фермента [Head B. et al., 1981].

Из числа ингибиторов, объединенных в четвертой группе, существенный интерес для токсикологии представляют ионы металлов. Их действие направлено преимущественно на гемовую часть цитохрома Р-450. Так, в опытах с культурой гепатоцитов куриных эмбрионов показано, что кобальт включается в синтез протопорфирина с образованием Со-протопорфина. Кобальт-содержащий протопорфирин, соединяется с апоцитохромом Р-450 вместо физиологической протетической группы гема. В результате образуется неактивное соединение, лишенное каталитических свойств цитохрома Р-450 [Head B. et al., 1982]. Описано также ингибирующее действие кадмия, который снижал содержание цитохрома Р-450 в микросомальной фракции печени крыс, угнетал биотрансформацию анилина, этилморфина, гексабарбитала, 3-оксазоламина у крыс-самцов [Schnell R. et al., 1979], уменьшал активность анилингидроксилазы печени белых крыс [Roberts S., Schnell R., 1982].

Введение же подопытным животным кальциевой соли ЭДТА, связывающей кадмий, снимало его ингибирующее действие на микросомальные монооксигеназы [Eyble V. et al., 1978].

Список ингибиторов четвертой группы включает свинец, кадмий, кобальт, ртуть и их органические производные [Karras A., Alvares A., 1977]. Например, тетраэтилсвинец при внутрибрюшинном введении его крысам в течение 2 дней снижал содержание цитохрома Р-450 в печени и уменьшал в микросомальной фракции этого органа активность арилуглеводородгидроксилазы и этоксикумариндиэтилазы [Ahotupa M. et al., 1979]. Большое внимание исследователей было привлечено к ингибиторам, полученным из морских водорослей [Kaul P., Kulkarni S., 1978]. Так, из *Aplysia dactylomela* был выделен дактилин-дибромхлорацетиленовый эфир. Из красной морской водоросли *Laurencia purpurica* были выделены дибромхлорциклические эфиры — лауретин, изолауретин, лаурофуцин, а из *Laurencia grandilifera* был получен лауренцин. Дактилин и изолауретин обладали наиболее

выражен
фермент
Дактилин
SKF-52
[Лактин
микросом
мость ме
цитохром
исследов
1976].

К числу
сятся все
нений. С
например
1977], ак
3-метил-4
яд хабу —
а с друго
тяжелых
и др.

Ингиби
менение
Так, иссл
весьма пе
цидов. И
трансфор
том случа
исходные
тормозить
ценных
что спосо
и гидрокси
нике гусе
гидрофобн
Wilkinson
ного окис
лекарствен
сических э
флюоксиди
мина, удли
и других л
микросома
препараты
лов Ю. Ф.
Заканчи
ного окис
для выясне
изыскания

выраженной способностью тормозить активность микросомальных ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков. Дактиллин, в отличие от типичного ингибитора ОСФ препарата SKF-525A, имеет достаточно большую терапевтическую широту [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981]. Действие ингибиторов микросомального окисления зависит от их концентрации. Зависимость между концентрацией яда и степенью снижения содержания цитохрома Р-450 в микросомальной фракции показано на примере исследования гидроперекиси линолевой кислоты [Jeffery E. et al., 1976].

К числу ингибиторов микросомальных монооксигеназ относятся вещества из самых различных классов химических соединений. С одной стороны, это сложные органические вещества, например хлорированные 4-оксидифенилы [Schmoldt A. et al., 1977], акрилонитрил [Сухомлинов Б. Ф., Трикуленко А. В., 1984], 3-метил-4-диметиламиноазобензол [Ichikawa M. et al., 1976], яд хабу — *Trimeresurus flavoviridis* [Aniya G., Matsusaki K., 1976], а с другой стороны, простые неорганические соединения — ионы тяжелых металлов, нитрат натрия [Duthu G., Shertzer H., 1979] и др.

Ингибиторы микросомального окисления находят широкое применение в различных областях токсикологии и фармакологии. Так, исследование ингибиторов микросомального окисления имеет весьма перспективное значение для поисков синергистов инсектицидов. Использование ингибиторов тормозит у насекомых биотрансформацию пестицидов и усиливает их токсическое действие в том случае, если продукты их метаболизма менее токсичны, чем исходные соединения. С целью изыскания ингибиторов, способных тормозить эпоксидирование алдрина, было исследовано 47 замещенных 1,2,3-бензтиазолов. При этом было установлено, что способность этих соединений ингибировать эпоксидирование и гидроксилирование алдрина в препаратах печени крыс и в кишечнике гусениц *Rodoptera eridania* коррелирует с константой гидрофобности и константой Гамета этих соединений [Gil D., Wilkinson G., 1977]. В фармакологии ингибиторы микросомального окисления используются для пролонгирования действия лекарственных препаратов, для исследования механизмов их токсических эффектов. В качестве примера можно привести действие флюокситина-3- (трифторметилфеноксид)-N-метил-3-фенилпропиламина, удлиняющего период биологического полураспада фенамина и других лекарственных веществ. К числу активных ингибиторов микросомальных монооксигеназ относятся такие лекарственные препараты, как неодикумарин и симетидин [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981].

Заканчивая раздел об индукторах и ингибиторах микросомального окисления, необходимо отметить их большое значение для выяснения механизмов токсического действия веществ, для изыскания лекарственных средств профилактики и терапии

интоксикаций, для прогноза характера комбинированного действия ядов [Grindey G., Cheng V., 1979].

В качестве примера использования индукторов микросомальных монооксигеназ для профилактики поражающего действия ксенобиотиков можно привести опыты с толуолом и изопропанолом. При хроническом действии этих соединений отмечается повреждение хромосом. Повторные введения фенобарбитала или амидопирин уменьшали степень проявления гистологических изменений в организме животных от воздействия толуола и изопропанола [Гичев Ю. П. и др., 1983]. Бензобамин (3-бензоил-5-этил-5-изоамил-барбитуровая кислота), вводимый повторно, защищал белых крыс от токсического действия четыреххлористого углерода. У защищенных бензобамилом животных отсутствовало снижение уровня цитохрома Р-450 под воздействием четыреххлористого углерода, увеличивалось количество микросомального белка [Саратиков А. С. и др., 1983]. Весьма перспективным оказалось использование индукторов микросомальных монооксигеназ для профилактики отравлений фосфорорганическими соединениями и карбаматами. Оказалось, что фенобарбитал при ежедневном введении в дозе 20 мг/кг в течение 3 дней повышал устойчивость лабораторных животных к ФОС. Индекс профилактической активности фенобарбитала по отношению к хлорофосу, хостаквику, афугану, этафосу, севину, пиримору, элокрону составляет от 1,4 до 2,1. Лечебно-профилактический эффект при отравлениях ФОС получен также при использовании таких индукторов МОГ, как бензонал, зиксорин [Каган Ю. С., Кокшарева Н. В., 1983; Линючев М. Н. и др., 1980].

Соображения о возможности прогнозирования характера комбинированного действия ядов на основе представлений о путях их метаболизма были впервые высказаны в 1969 г. [Williams I., 1969]. При этом отмечалось, что усиление токсичности при действии двух химических веществ может быть зарегистрировано в том случае, когда одно из них является индуктором микросомальных монооксигеназ, а второе при своей биотрансформации образует продукты, более токсичные, чем исходные соединения.

Аналогичные результаты можно ожидать при комбинированном действии ингибиторов микросомальных ферментов с ксенобиотиками, продукты превращения которых менее токсичны, нежели исходное вещество. Ослабление токсических эффектов при комбинированном действии двух ксенобиотиков можно прогнозировать, когда один из них является индуктором ОСФ, а второй при биотрансформации образует малотоксичные продукты превращения. Ослабление токсичности можно ожидать также и в том случае, когда один из компонентов бинарной смеси является ингибитором микросомальных монооксигеназ, а второй при биотрансформации образует высокотоксичные продукты превращения, которые превосходят по своей токсичности исходное вещество.

Специаль
ния для оце
показали, чт
объясняет на
позволяет в
низма того ил
Кустов В. В.
в литературе
дывающихся
бензола с инг
рода — приво
стов В. В. и др
ингибитором
ление токсич
скина И. Д., 1
не учитывал
ксенобиотиков
чаев под влиян
формация ксе
токсичных пр
уменьшения т
усиливается и
образование п
ние липидов, н
Выход высокот
рода, синглетн
трансформаци
значительным,
токсического де
эффектов акти
кисей липидов
ческая система
Рассмотрению
стаза при обр
метаболизма ко

Молекулярные
при действии су
и перекисных с

Как отмечалось
ков при дейст
образование су
генированного ф
анион O_2^- являе
радикалом [De
с молекулами б
ДНК, окислени

Специальный анализ этой схемы и возможность ее использования для оценки и прогноза комбинированного действия ядов показали, что в большинстве случаев она удовлетворительно объясняет наблюдаемые эффекты комбинированного действия и позволяет в определенной степени предвидеть опасность для организма того или иного сочетания химических веществ [Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1974; Кустов В. В. и др., 1975]. В то же время в литературе стали появляться сообщения о фактах, не укладывающихся в эту простую схему. Так, например, сочетание бензола с ингибитором микросомальных энзимов — окисью углерода — приводит к потенцированию токсических эффектов [Кустов В. В. и др., 1975]. В то же время сочетание бензола с другим ингибитором ОСФ — цистамином — вызывает, напротив, ослабление токсичности этого сочетания химических веществ [Гадаскина И. Д., 1976]. Подобные случаи объясняются тем, что ранее не учитывалась возможность генерации при метаболизме ксенобиотиков супероксидных радикалов кислорода. В ряде случаев под влиянием того или иного индуктора ускоряется биотрансформация ксенобиотиков, протекающая с образованием малотоксичных продуктов превращения. Однако существенного уменьшения токсичности не происходит, так как одновременно усиливается и генерация активных форм кислорода, происходит образование перекиси водорода, усиливается перекисное окисление липидов, нарушается проницаемость биологических мембран. Выход высокотоксичных продуктов (супероксидный анион кислорода, синглетный кислород, H_2O_2 , перекиси липидов) при биотрансформации ксенобиотиков с участием ОСФ может быть столь значительным, что именно этим определяются картина и исход токсического действия. Для предупреждения и снятия токсических эффектов активных форм кислорода, перекиси водорода и перекисей липидов в организме существует специальная биохимическая система, обеспечивающая гомеостаз в этих условиях. Рассмотрению молекулярных механизмов поддержания гомеостаза при образовании активных форм кислорода в процессе метаболизма ксенобиотиков посвящен следующий раздел работы.

Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии супероксидных радикалов и перекисных соединений.

Как отмечалось выше, в процессе биотрансформации ксенобиотиков при действии микросомальных монооксигеназ происходит образование супероксидных анионов за счет декомпозиции оксигенированного феррокомплекса цитохрома Р-450. Супероксидный анион O_2^- является высокотоксичным и относительно стабильным радикалом [Derache Ph. et al., 1980]. Он взаимодействует с молекулами белка, липопротеинов, вызывает разрыв спиралей ДНК, окисление тиоловых групп [Карпус Н., Сис Н., 1981],

инициирует перекисное окисление липидов, вызывает структурные нарушения биологических мембран [Tylor D., 1975]. С прямым или опосредованным, через другие активные формы кислорода, действием супероксидного аниона связывают мутагенные и канцерогенные эффекты, нарушения генеративных функций, иммунитета, механизмы воспалительных процессов [Karrus H., Sies H., 1981]. Изолированная микросомальная фракция печени интактных животных генерирует супероксидный анион со скоростью 2—10 нмоль/(мин·мг белка) [Лукьянова Л. Д. и др., 1982]. Помимо микросомальной фракции, в физиологических условиях источниками супероксидных радикалов являются митохондриальные мембраны печени, продуцирующие O_2^- со скоростью до 24 нмоль/(мин·мг белка), некоторые ферменты цитозоля, например ксантиноксидаза и альдегидоксидаза, при функционировании которых также образуется O_2^- . Супероксидный анион генерируется не только при ферментативных реакциях в организме, но и при аутоокислении ряда эндогенных веществ. Так, образование O_2^- происходит при аутоокислении фенолов [Вартанян Л. Е., 1975], адреналина, глутатиона [Мишин В. М., Ляхович В. В., 1976], гемоглобина.

В интактном организме физиологический уровень супероксидных анионов чрезвычайно низкий. Так, стационарная концентрация O_2^- внутри митохондрий составляет всего $8 \cdot 10^{-12}$ М [Tylor D., 1975]. В этих условиях полностью исключена возможность токсических проявлений за счет действия супероксидного аниона [Gutteridge M., 1982]. 80 % от общего количества супероксидных анионов под воздействием фермента супероксиддисмутазы переходит в перекись водорода, токсичность которой на порядок меньше, чем O_2^- [Karrus H., Sies H., 1981]. Оставшиеся же 20 % O_2^- мигрируют в цитозоль и включаются в целый ряд физиологических процессов. В частности, они участвуют в инициации свободнорадикальных цепных реакций, взаимодействуют с полиненасыщенными жирными кислотами с образованием физиологических уровней липидных перекисей, участвующих в процессах сокращения мышц, активного транспорта ионов, регуляции проницаемости биологических мембран, в биосинтезе простагландинов [Козлов Ю. П., 1975]. Определенный уровень супероксидного аниона необходим для осуществления процессов фагоцитоза [Bannister J. et al., 1982].

Однако в условиях действия химических веществ на организм продукция супероксидных анионов может резко возрастать. Особенно это характерно для действия липидорастворимых ксенобиотиков¹, метаболизирующихся на гладком эндоплазматическом ретику-

¹ Усиление продукции супероксидных анионов может быть зарегистрировано и при некоторых других видах интоксикаций. Например, генерация O_2^- происходит в эритроцитах при образовании метгемоглобина под влиянием нитрита натрия [Watanabe Sh., Ogata M., 1981] при действии химических веществ, активирующих ксантиноксидазу или альдегидоксидазу.

ческом ретикуленаз. В этом случае возрас-тает количество ксенобиотиков в организме за счет фенобарбитала, приводя к резкому воз-растанию ксенобиотиков [1978], которые взаимодействуют с макромолекулами, что приводит к образованию фенольных соединений Р-450, что приводит к уменьшению содержания в этой фракции активных веществ.

Многочисленные исследования показывают, что при метаболизме ксенобиотиков в печени образуются свободные радикалы, которые могут оказывать повреждающее действие на биологические мембраны. При этом происходит образование супероксидных анионов, которые могут оказывать повреждающее действие на биологические мембраны. При этом происходит образование супероксидных анионов, которые могут оказывать повреждающее действие на биологические мембраны. При этом происходит образование супероксидных анионов, которые могут оказывать повреждающее действие на биологические мембраны.

ческом ретикулуме клеток с участием микросомальных монооксигеназ. В этом случае генерация супероксидных анионов существенно возрастает и возникает угроза токсического поражения организма за счет действия активных форм кислорода. Так, например, фенobarбитал, вызывая индукцию цитохрома Р-450, приводит к резкому возрастанию уровня перекисей липидов [Hahn H. et al., 1978], которые взаимодействуют с белками микросом и с другими макромолекулами. В наших опытах на белых крысах, проведенных совместно с С. П. Нечипоренко и В. А. Ивановой, повторное введение фенobarбитала приводило к увеличению уровня цитохромов Р-450, b_5 и микросомального белка при одновременном уменьшении содержания сульфгидрильных групп в микросомальной фракции печени, что является одним из свидетельств действия активных форм кислорода.

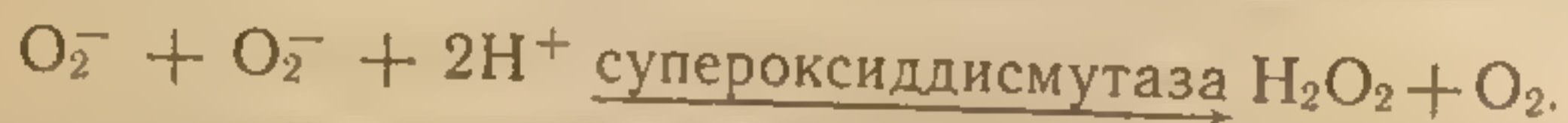
Многочисленные примеры действия активных форм кислорода при метаболизме органических соединений различной химической природы содержатся в работе Н. Карпус, Н. Сис (1981). К этим веществам относится аллоксан, образующий через диалуровую кислоту, в качестве промежуточных соединений, семихиноны и супероксидные радикалы, обуславливающие его цитостатическое действие, ацетаминофен, индуцирующий пероксидацию липидов посредством генерации O_2^- , гербициды, вещества хиноидной структуры, антрациклины, доксорубин, галогенпроизводные алифатических углеводов, нитросоединения, нитроимидазолы, β -оксииндол, 6-гидроксидопамин, фенантралин, нейротоксичность которого определяется генерацией активных форм кислорода, и целый ряд других соединений. Исследования в этом направлении интенсивно продолжаются, и постоянно появляются новые факты, свидетельствующие о существенной роли в формировании токсических эффектов супероксидных анионов, образующихся при биотрансформации липотропных ядов. Эти активные формы кислорода могут вступать в реакции с биомолекулами, вызывать повреждения ДНК, стимулировать перекисное окисление липидов и оказывать цитостатическое, мутагенное и канцерогенное действие [Карпус Н., Сис Н., 1981].

При таких условиях проявляется не только и, может быть, не столько результат токсического эффекта самого яда или его метаболитов, а регистрируются последствия действия супероксидных анионов, например вызванные ими усиления перекисного окисления липидов и повреждения биологических мембран со всеми вытекающими из этого последствиями. Однако этим эффектам противостоят мощные молекулярные механизмы, обеспечивающие поддержания гомеостаза в условиях, когда генерация супероксидных анионов существенно возрастает. Первой преградой на пути проявления токсического действия супероксидного радикала является ферментная система — супероксиддисмутаза. На схеме 25 представлены реакции превращения активных форм кислорода и роль в этих процессах супероксиддисмутазы (СОД).

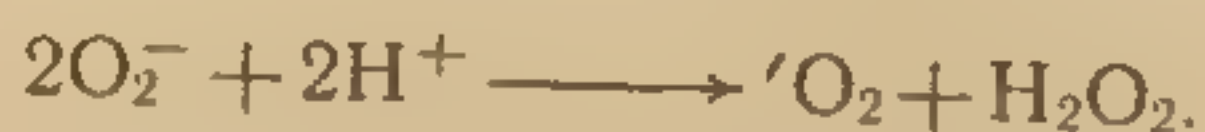


Схема 25. Превращение активных форм кислорода.

Супероксиддисмутаза (1.15.1.1) является ключевой ферментной системой, лимитирующей скорость всего цикла превращений супероксидного аниона в другие активные формы кислорода и контролирующей тем самым скорость перекисного окисления липидов [Halliwell B., 1978]. Эта система катализирует реакцию образования перекиси водорода и триплетного кислорода из $O_2^{\bullet -}$:



Без участия супероксиддисмутазы идет спонтанная дисмутация супероксидного аниона с образованием перекиси водорода и весьма опасного синглетного кислорода [В. А. Гусев, Л. Ф. Панченко, 1982]:



Супероксидный радикал может вступать во взаимодействие с перекисью водорода, что влечет за собой образование еще более опасных гидроксильных радикалов:



Это короткоживущие радикалы, действующие в месте своего образования, представляют еще большую опасность для жизнедеятельности клетки, нежели супероксидный анион. Их выход будет тем меньше, чем интенсивнее будет вовлекаться супероксидный анион в реакцию дисмутации, катализируемую супероксиддисмутазой.

Супероксиддисмутаза была открыта в 1969 г. Этому ферменту посвящено значительное число исследований, обобщенных в специальных обзорах [Мишин В. М., Ляхович В. В., 1976;

Bannister J.
деления [М
[Симонян
локализация
Супероксид
щих органи
протеинами
тазы (Cu·Zn
(Fe-COD)
-COD). Cu
Mn-COD ха
эукариот в
форма супер
san M., Frid
сердца и тка
из эритроци
независимо с
чески были и
Каждый в
ции Cu·Zn-C
сой 32 000, чу
билизируют к
чивая нативн
жат специфич
с апофермент
Mn-COD
79400. Этот ди
Субъединицы
-COD устойчи
Супероксид
цифичностью.
новленную мо
прямую, но и с
способна генер
вая в интактн
дисмутазы отн
оборотов при
скорости катал
 $2,37 \cdot 10^9$ м/с.
Скорость к
при изменения
снижается при
Величина а
граммирована.
мосоме 21, а ге
ster W., 1981].
супероксиддисм
COD в сердце,
6 Зак. 21

Bannister J., Bannister W., 1981]. Разработаны методы его определения [Minami M., Iashikawa H., 1979], изучены свойства [Симонян М. А., Налбадян Р. М., 1976] и внутриклеточная локализация [Chance B. et al., 1979].

Супероксиддисмутазы встречаются у всех кислородпотребляющих организмов. Все супероксиддисмутазы являются металлопротеинами. Известны медь- и цинксодержащие супероксиддисмутазы (Cu·Zn-СОД), железосодержащие супероксиддисмутазы (Fe-СОД) и марганецсодержащие супероксиддисмутазы (Mn-СОД). Cu·Zn-СОД встречается у эукариот в цитозоле; Mn-СОД характерна для прокариот и регистрируется также у эукариот в митохондриях; Fe-СОД — относительно примитивная форма супероксиддисмутазы, встречающаяся у прокариот [Hassan M., Fridovich I., 1980]. Cu·Zn-СОД получена из эритроцитов, сердца и ткани мозга крупного рогатого скота и печени лошади, из эритроцитов, печени и мозга человека. Все Cu·Zn-СОД, независимо от того, из какого органа они получены, иммунологически были идентичными.

Каждый вид супероксиддисмутаза имеет изоферментные вариации. Cu·Zn-СОД представляет собой димер с молекулярной массой 32 000, чувствительный к действию цианида. Ионы цинка стабилизируют конформационную структуру молекулы СОД, обеспечивая нативность Cu-связывающего участка, которому принадлежат специфическая каталитическая роль. Ионы меди связаны с апоферментом через имидазольную группу гистидина.

Mn-СОД представляет собой димер с молекулярной массой 79400. Этот димер способен к агрегации с образованием тетрамера. Субъединицы соединяются через дисульфидные мостики. Cu-СОД устойчива по отношению к цианидам.

Супероксиддисмутазы обладают очень узкой субстратной специфичностью. Действие их направлено только на полувосстановленную молекулу кислорода (O_2^-). СОД катализирует не только прямую, но и обратную реакцию. При определенных условиях она способна генерировать из H_2O_2 супероксидный анион, поддерживая в интактной клетке его стационарный уровень. Супероксиддисмутазы относятся к чрезвычайно активным ферментам. Число оборотов при действии СОД достигает $3 \cdot 10^6$ м/мин. Константа скорости катализируемой ею дисмутации исключительно велика — $2,37 \cdot 10^9$ м/с.

Скорость катализа при действии Cu·Zn-СОД не изменяется при изменениях pH от 5 до 10. Активность Mn-СОД заметно снижается при pH 7—10.

Величина активности супероксиддисмутаза генетически запрограммирована. Ген Cu·Zn-СОД находится у человека на хромосоме 21, а ген Mn-СОД — на хромосоме 6 [Bannister J., Bannister W., 1981]. В различных органах млекопитающих активность супероксиддисмутазы не одинакова. Низкий уровень активности СОД в сердце, селезенке, костном мозге. У человека высокий

уровень СОД отмечается в печени, почках, эритроцитах, головном мозге, надпочечниках, гипофизе, щитовидной железе [Hartz T. et al., 1973]. Показано, что удельная активность СОД снижается в ряду следующих органов: ствол мозга, улитка, мозжечок, сетчатка, кора головного мозга, легкие [Pierson M., Gray B., 1982]. В форменных элементах крови активность СОД снижается в такой последовательности: тромбоциты, эритроциты, лимфоциты, гранулоциты [Гусев В. А. и др., 1977].

Существенный интерес представляют попытки использовать препараты СОД в фармакологической практике. Была исследована фармакокинетика медьсодержащей СОД, полученной из бычьих эритроцитов, и марганецсодержащей СОД, полученной из печени. Оказалось, что при внутривенном или внутрибрюшинном введении препаратов СОД кроликам и крысам период полусуществования ее в крови составил соответственно 21,1 и 6,45 ч. В течение 24 ч после введения СОД животным активность фермента в печени, легких и почках непрерывно возрастала [Baret A. et al., 1981]. Эти наблюдения открывают пути лекарственного воздействия на гиперпродукцию супероксидного аниона при действии на организм органических соединений, подвергающихся биотрансформации с участием микросомальных монооксигеназ.

Функционирование СОД является лишь первым барьером, защищающим организм от токсического действия активных форм кислорода. Этот фермент играет роль антирадикальной защиты. Перевод с помощью СОД супероксидных анионов в перекись водорода лишь уменьшает опасность, но не устраняет ее, хотя токсичность H_2O_2 в 10 раз меньше, чем токсичность супероксидного аниона [Lavell F. et al., 1973]. Так же, как и O_2^- , перекись водорода относится к нормальным продуктам обмена веществ, необходимым для осуществления разнообразных биохимических реакций. Образование ее в клетках интактных животных происходит не только за счет действия СОД в митохондриях и в микросомальной фракции. В обычных физиологических условиях эндогенная перекись водорода образуется главным образом в пероксисомах, где 90 % ее разлагается каталазой. Остальная часть диффундирует и включается в реакции метаболизма в цитозоле и митохондриях [Oshino N. et al., 1975]. Перекись водорода интенсивно генерируется в процессе трансформации моноцитов в макрофаги [Nakagawara A. et al., 1981]. Она играет ведущую роль в механизме фагоцитоза [Root R. et al., 1975]. Пероксидазное действие каталазы используется в различных синтетических процессах — биосинтезе тиреоидных гормонов и, возможно, простагландинов [Лукьянова Л. Д. и др., 1982].

Подробные сведения о механизмах образования перекиси водорода в физиологических условиях и ее роли в обмене веществ содержатся в целом ряде изданий [Лукьянова Л. Д. и др., 1982; Панченко Л. Ф. и др., 1981; Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1980].

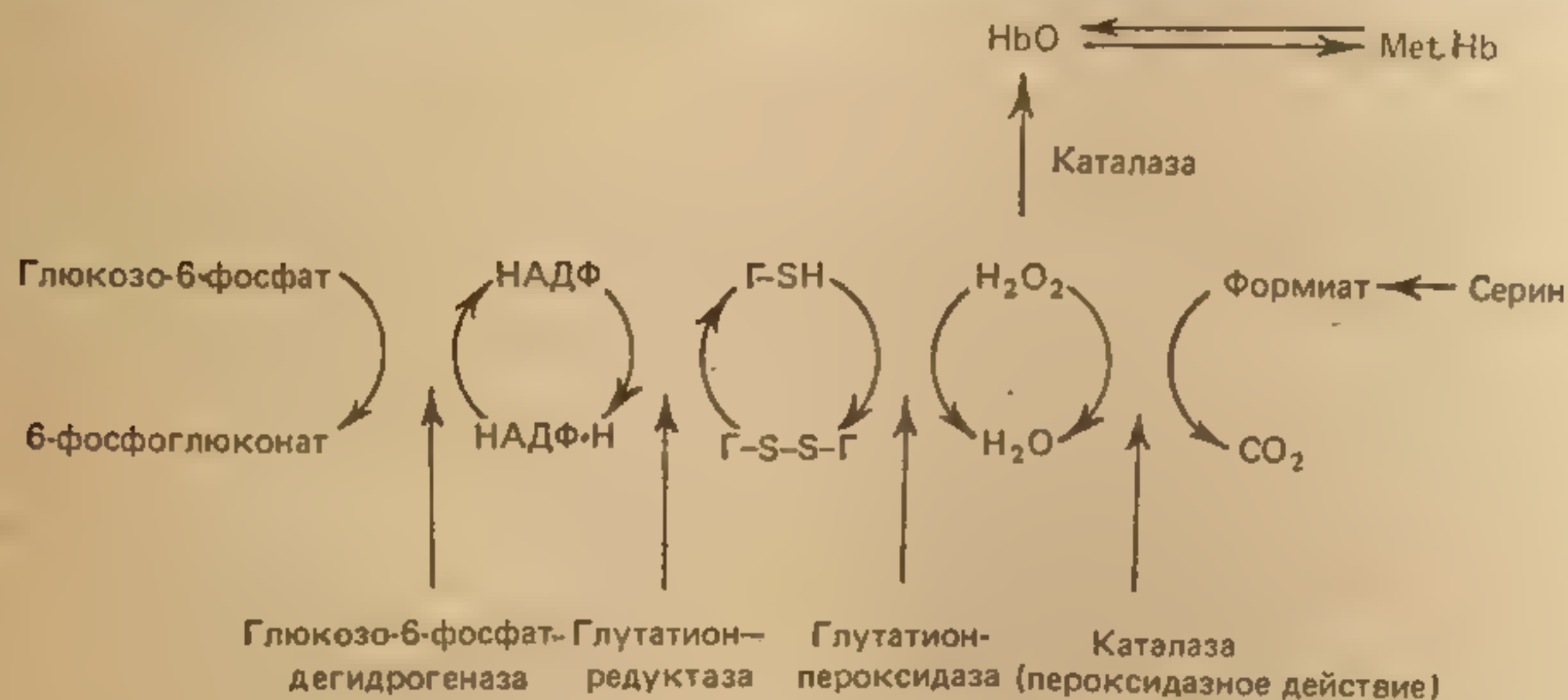
Стационарная концентрация перекиси водорода в клетках составляет $10^{-9} - 10^{-7}$ М. При усилении генерации супероксидных анионов в процессе биотрансформации ксенобиотиков происходит увеличение продукции и перекиси водорода. В этих условиях появляется возможность проявления токсического действия как O_2^- , так и перекиси водорода. Наиболее существенными являются возможность взаимодействия как O_2^- , так и H_2O_2 с перекисями липидов, усиление пероксидации липидов и нарушение проницаемости биомембран. Кроме того, перекись водорода взаимодействует с ДНК, вызывает хромосомные aberrации, участвует в реакциях образования метгемоглобина. Эти эффекты перекиси водорода не проявляются, пока успешно функционирует в организме вторая линия ферментативной защиты от повреждающего действия активных форм O_2^- . К ней относятся каталаза и глутатионпероксидаза. Эти ферменты составляют антиперекисную линию защиты.

Каталаза является наиболее распространенным ферментом. Она содержится в печени, почках, мышцах, головном мозге, селезенке, костном мозге, эритроцитах, легких, сердечной мышце, моче, спинномозговой жидкости [Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1980]. Каталаза обычно локализована в пероксисомах и в митохондриях [Chance B., Oshino N., 1971]. Содержание каталазы в клетках составляет 10^{-6} М.

Каталаза (1.11.1.6) — железосодержащий протопорфирин, обладающий бифункциональной активностью. Этот фермент может разлагать перекись водорода до воды и кислорода (каталазная функция) и способен катализировать реакции окисления перекисью водорода разнообразных эндогенных и экзогенных субстратов (пероксидазное действие). Каталазная активность преобладает при высоких концентрациях перекиси водорода, пероксидазное действие регистрируется при низких уровнях H_2O_2 в клетке.

Наибольшее количество каталазы сосредоточено в печени и эритроцитах. У млекопитающих наиболее высокая активность каталазы отмечена в печени морских свинок, лошадей и баранов. Низкие цифры каталазной активности печени характерны для человека. Сравнительные исследования активности каталазы эритроцитов [Клиорин А. И., Тиунов Л. А., 1974] показали, что она также весьма колеблется у разных видов животных. Максимальные значения отмечены у обезьян, человека и морских свинок, минимальные — у собак. Помимо каталазы, важную роль в антиперекисных механизмах играет глутатионпероксидаза (1.11.1.9). Сведения об этом ферменте содержатся в специальном обзоре [Wendel A., 1980]. Известны две формы глутатионпероксидазы: селенсодержащая глутатионпероксидаза, помимо селена глутатионпероксидаза. Глутатионпероксидаза, помимо перекиси водорода, использует в качестве субстратов и органические перекиси, в том числе перекиси ненасыщенных жирных

кислот, причем в детоксикации органических перекисей участвует преимущественно селен-независимая глутатионпероксидаза. Селенсодержащая глутатионпероксидаза катализирует окисление восстановленного глутатиона до окисленной формы за счет действия перекиси водорода. По мере устранения избытка перекиси водорода происходит уменьшение восстановленных форм и увеличение окисленных форм глутатиона. Сопряженно с этим процессом протекают реакции восстановления глутатиона за счет действия НАДФ·Н-зависимого фермента глутатионредуктазы (1.6.4.2). Необходимый для этой реакции НАДФ·Н генерируется преимущественно в реакциях глюкозомонофосфатного шунта, в частности при действии дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата. Для иллюстрации приведем схему функционирования этой биохимической системы в эритроцитах (схема 26). Избыток



С х е м а 26. Детоксикация перекиси водорода в эритроцитах.

перекиси водорода устраняется за счет каталазного действия, вовлекается в систему глутатион — глутатионпероксидаза и расходуется за счет пероксидазного действия каталазы на окисление эндогенных субстратов, в частности формиата. В том случае, если продукция перекиси водорода будет превосходить возможности этих защитных механизмов, начнет проявляться ее токсическое действие на гемоглобин и разовьется метгемоглобинемия.

Ферментные антиоксидантные защитные системы «гасят» свободные радикалы с помощью потока протонов (H^+), источниками которых служит фонд НАДФ·Н, пополняющийся за счет реакций пентозофосфатного цикла. Подробные сведения о роли генерации восстановленных форм никотинамидных коферментов для функционирования антирадикальных и антиперекисных ферментных механизмов обобщены в работе О. Н. Воскресенского (1977).

Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии активных форм кислорода и перекисных соединений включают в себя не только ферментные, но и неферментные биохимические системы. К числу неферментных антирадикальных и антиперекисных систем относятся эндогенные антиоксиданты,

в первую очередь жирорастворимые витамины группы А (β-каротиноиды) и Е (α-токоферол). Действие α-токоферола направлено на нейтрализацию радикалов неокислородной природы. β-Каротиноиды, богатые двойными связями, взаимодействуют с синглетным кислородом. При этом кислород из синглетного переходит в триплетное состояние. Наиболее эффективно в этом отношении функционируют каротиноиды с числом двойных связей более 9 [Карпус Н., Сис Н., 1981]. Пути образования активных форм кислорода, перекисей и молекулярные механизмы защиты организма от их повреждающего действия представлены на схеме 27.

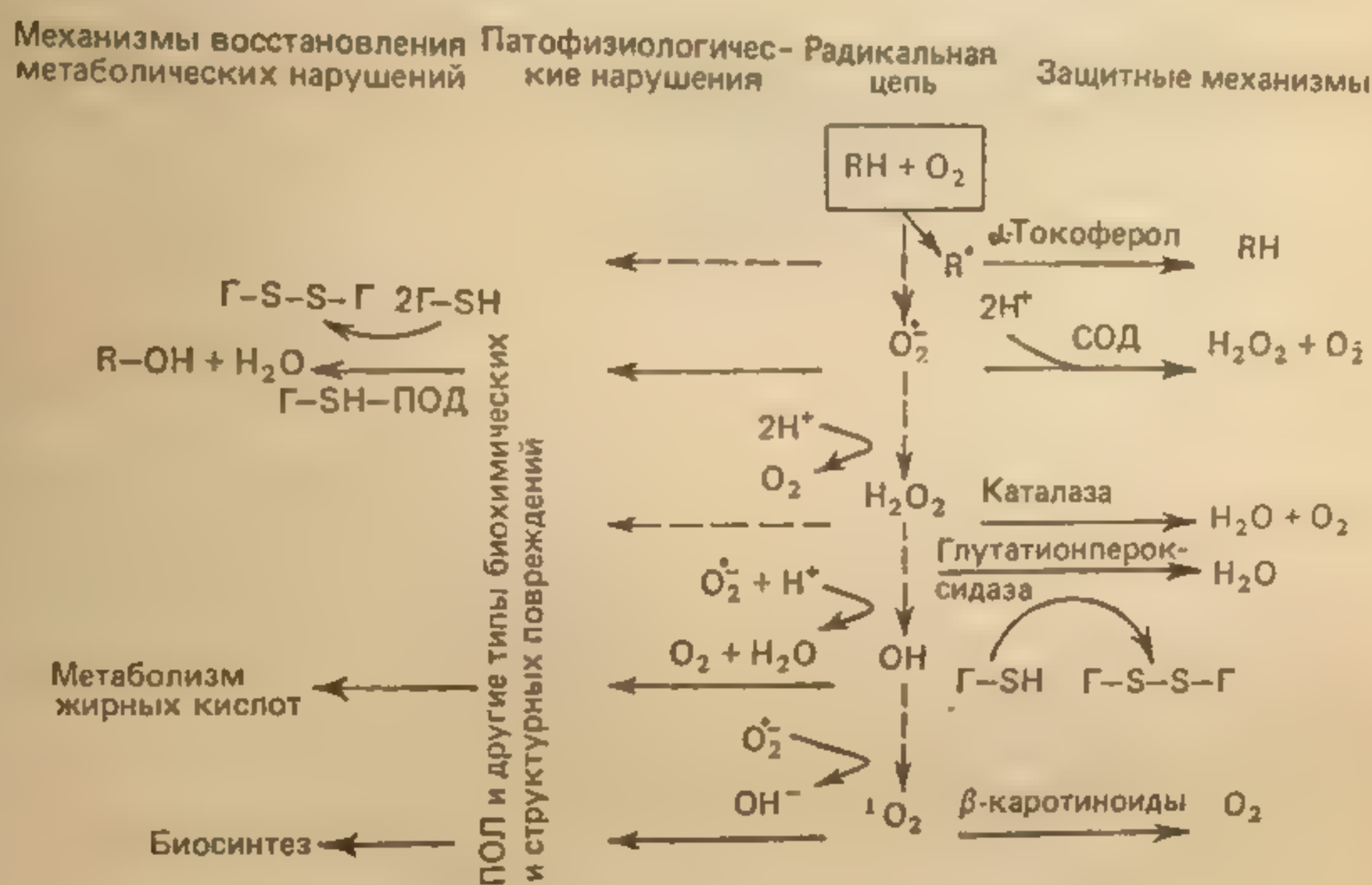


Схема 27. Молекулярные механизмы защиты от активных форм кислорода и перекисных соединений.

Необходимо иметь в виду, что определенный вклад в защиту организма от радикальных повреждений могут давать эндогенные метаболиты, обладающие антиоксидантной активностью. К их числу относятся некоторые аминокислоты (цистеин, метионин, гистидин, аргинин), мочевины, холин, восстановленный глутатион, стероиды, ненасыщенные жирные кислоты. Р. Н. Воскресенский и соавт. (1982) разделяют эндогенные антиоксиданты на 2 группы: липидорастворимые и водорастворимые. К липидорастворимым антиоксидантам относят вещества группы витамина Е (токоферолы), витамин А, К, стероидные гормоны, полифенолы (витамин Р), убихинон. К водорастворимым антиоксидантам относят низкомолекулярные тиолы и аскорбиновую кислоту [Соколовский В. В., 1984]. Ферментативные и неферментативные механизмы антирадикальной и антиперекисной защиты взаимосвязаны и функционируют как единая система. Показано, что при недостаточности антиоксидантных витаминов в организме происходит увеличение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы, сменяющееся по мере развития и углубления патологического процесса угнетением синтеза этих ферментов [Бобырев В. Н., Воскре-

сенский О. Н., 1982]. В то же время α -токоферол повышает активность глутатионлипопероксидазы и тем самым активизирует ферментативные механизмы антиперекисной защиты [Лукьянов В. З. и др., 1983].

При воздействии на организм разнообразных ксенобиотиков в мере нарастания концентрации или продолжительности действия яда увеличивается скорость биотрансформации, повышается активность микросомальных монооксигеназ и в соответствии с этим усиливается генерация активных форм кислорода и перекиси водорода. При этом ускорение процесса выше определенного предела приводит к срыву рассмотренных выше антирадикальных и антиперекисных механизмов. Первыми признаками «перегрузки» молекулярных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза при действии активных форм кислорода и перекисей, является усиление процесса перекисного окисления липидов. Супероксидный анион и H_2O_2 взаимодействуют с полиненасыщенными жирными кислотами биологических мембран. При этом образуются разнообразные продукты перекисной окисления липидов. К их числу относятся перекиси липидов, альдегиды жирных кислот, малоновый диальдегид, кетоны, алканы с короткой цепью. Короткоцепочные алканы (этан, пропан, н-пентан и др.) возникают в результате гидролитического разложения гидроперекисей липидов, катализируемого ионами металлов переменной валентности [Karrus H., Miliawan H., 1982]. Усиление выделения с выдыхаемым воздухом этих простых углеводородов указывает на усиление перекисного окисления липидов [Hartmut F., 1980]. Так, в условиях воздействия четыреххлористого углерода выделение этана с выдыхаемым воздухом возрастает в 4—17 раз [Durk H., Frank H., 1981].

При отравлениях галогенизированными углеводородами наиболее специфическими показателями интенсивности перекисного окисления липидов были изобутан, изопентан, бутен, изобутен, содержание которых в выдыхаемом воздухе регистрировалось с помощью газовой хроматографии [Frank H. et al., 1980].

Подробный анализ зависимости токсического действия четыреххлористого углерода, треххлористого брома, тиоацетамида, ацетаминофена и ацетилгидразина от степени выраженности перекисной окисления липидов по критерию содержания этана в выдыхаемом воздухе сделан в работе R. Burk, J. Lane (1979).

В целом ряде работ отмечается наличие связи между усилением функционирования микросомальных монооксигеназ и стимулированием перекисного окисления липидов. Например, индукция с помощью повторных введений фенобарбитала, ферментов микросомального окисления приводит к 2—5-кратному увеличению продукции малонового диальдегида [Лукьянова Л. Д. и др., 1982]. В то же время однократное введение фенобарбитала не отражалось на уровне перекисного окисления липидов [Levin W. et al., 1973].

В наших опытах, проведенных совместно с Т. Р. Королевой, исследовались активность микросомальных монооксигеназ и перекисное окисление липидов в условиях интоксикации эпихлоргидрином у белых крыс-самцов. Животные подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в концентрации 45,8 мг/м³ в течение 5 дней круглосуточно. В микросомальной фракции печени определяли содержание цитохрома Р-450, а также регистрировалась интенсивность перекисного окисления липидов по уровню диеновых конъюгатов. Оказалось, что под воздействием эпихлоргидрина происходит существенное увеличение содержания цитохрома Р-450. У интактных животных его уровень составлял $0,265 \pm 0,0097 \text{ Д}_{450-490} \cdot 10^{-2} / \text{мг}$ микросомального белка. После воздействия эпихлоргидрина содержание цитохрома Р-450 увеличилось до $0,476 \pm 0,072 \text{ Д}_{450-490} \cdot 10^{-2} / \text{мг}$ микросомального белка. При этом интенсивность перекисного окисления липидов возрастала на 63 %. Аналогичные результаты были получены нами и в опытах с другими ксенобиотиками. Так, при ингаляционном воздействии на белых крыс четыреххлористого углерода, стирола или бензола отмечается изменение активности цитохрома Р-450, V_5 , супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы. Изменяется уровень восстановленного глутатиона и содержание сульфгидрильных групп в крови и печени. При этом регистрируются изменение напряжения кислорода в тканях и усиление перекисного окисления липидов, определяемое по уровню диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [Тиунов Л. А. и др., 1983]. Однако необходимо иметь в виду, что прямая зависимость между повышением активности ОСФ и перекисным окислением липидов регистрируется не всегда. При определенных формах интоксикации усиление перекисного окисления липидов может сопровождаться снижением активности ОСФ за счет взаимодействия органических перекисей с цитохромом Р-450 [Slater T., 1982]. Известно, что в присутствии высоких концентраций органических перекисей происходит деструкция цитохрома Р-450 [Högborg I. et al., 1975]. При незначительном изменении содержания цитохрома Р-450 за счет действия перекисей липидов в микросомальной фракции печени отмечалось выраженное угнетение демитилирования аминопирина, этил-морфина и кодеина [Kitada M. et al., 1974]. Внутриклеточные отношения между активными формами кислорода и перекисными соединениями, с одной стороны, и антирадикальными ферментными системами, с другой стороны, представлены на схеме 28, взятой из обстоятельного обзора В. Chance и соавт. (1979).

Мы рассмотрели молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии на организм липоидорастворимых ксенобиотиков, включающие три основные биохимические системы:

1) система микросомальных монооксигеназ, обеспечивающих протекание реакций первой фазы биотрансформации липотропных соединений;

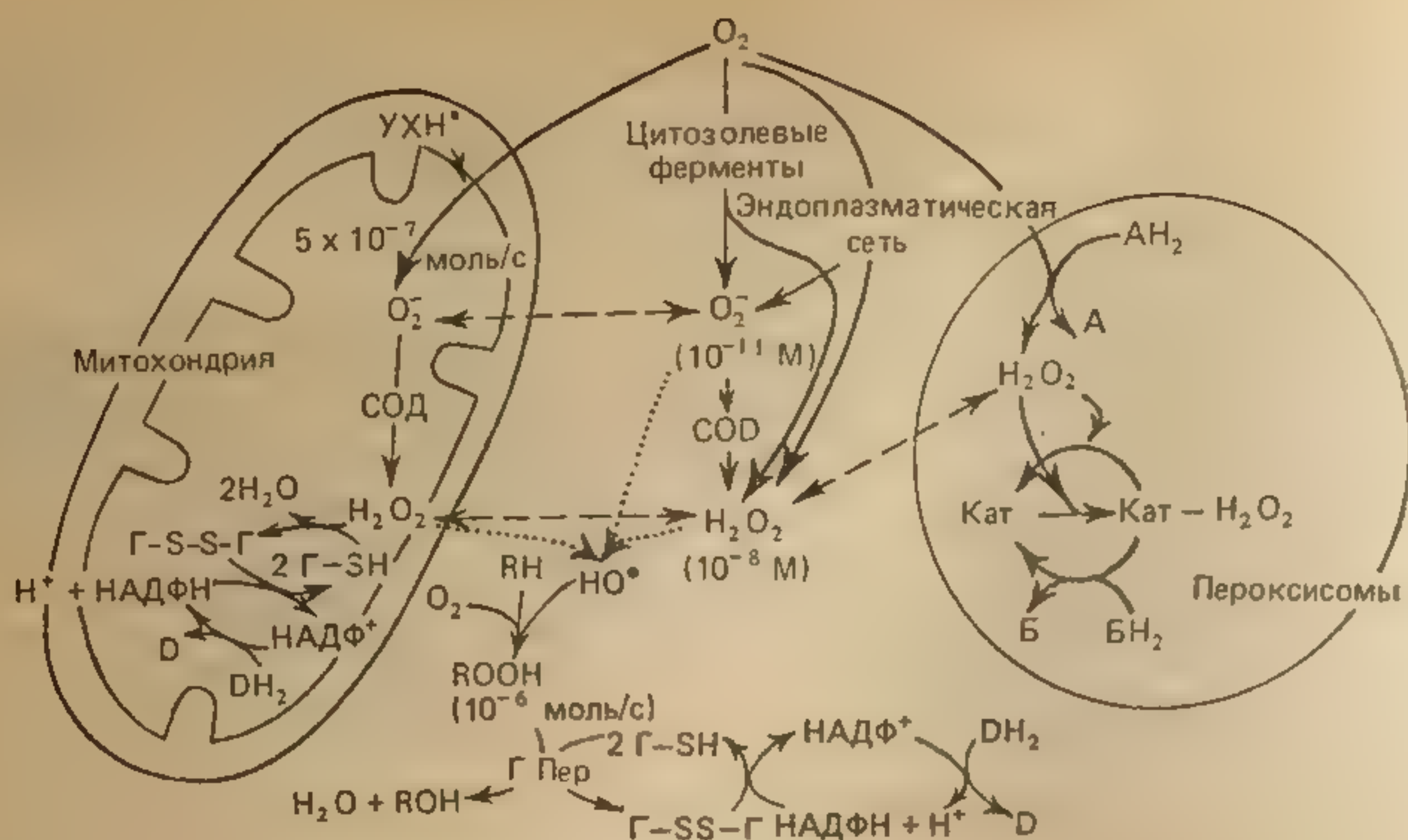


Схема 28. Внутриклеточное образование супероксидного аниона и перекиси водорода.

2) система ферментов, обеспечивающих реакции конъюгации, составляющие вторую фазу биотрансформации (собственно детоксикация);

3) система ферментативной и неферментативной антирадикальной и антиперекисной защиты, обеспечивающая купирование токсического действия активных форм кислорода и вторичных перекисных соединений, образующихся при метаболизме ксенобиотиков в первой фазе их биотрансформации.

Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии на организм водорастворимых химических соединений не связаны с ферментными системами гладкого эндоплазматического ретикула. Они объединяют комплекс реакций немикросомальных превращений ядов и составляют второй тип биотрансформации ксенобиотиков.

Внемикросомальные механизмы биотрансформации ксенобиотиков

Биотрансформация значительной группы химических веществ не связана с микросомальными монооксигеназами, а осуществляется с помощью молекулярных механизмов, обеспечивающих метаболизм эндогенных соединений. Это второй тип метаболических превращений, он включает реакции немикросомального окисления спиртов, альдегидов, карбоновых кислот, алкиламинов, неорганических сульфатов, немикросомального восстановления кетонов, 1,4-нафтохинонов, некоторых эфиров, органических дисульфидов, сульфоксидов, N-оксидов, немикросомального гидролиза эфирной и амидной связей, гидролитического дегалогенирования [de Vries A., 1976]. К числу ферментов, участвующих во внемикросомальном превращении ксенобиотиков, в частности, относятся

моноаминоксидаза, диаминоксидаза, алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, альдегидоксидаза, ксантиоксидаза, кетонредуктаза, эстераза, амидазы, пероксидазы, каталаза. Эти ферменты локализованы в цитозоле, митохондриях, пероксисомах, лизосомах [Панченко Л. Ф. и др., 1981; Горизонтов П. Д., Протатоксикологическом отношении молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии на организм преимущественно водорастворимых ксенобиотиков.

Метаболизм алифатических спиртов и альдегидов

Биотрансформация алифатических спиртов и альдегидов преимущественно осуществляется в печени человека и млекопитающих животных. Так, 90—98 % всего поступающего в организм этилового спирта метаболизирует в клетках печени и лишь 2—10 % — в почках и легких [Сытинский И. А., 1980; Метелица Д. И., 1982]. В результате окислительных превращений спиртов образуются соответствующие альдегиды, метаболизм которых имеет свои особенности, поэтому молекулярные механизмы биотрансформации алифатических спиртов и альдегидов будут рассмотрены отдельно.

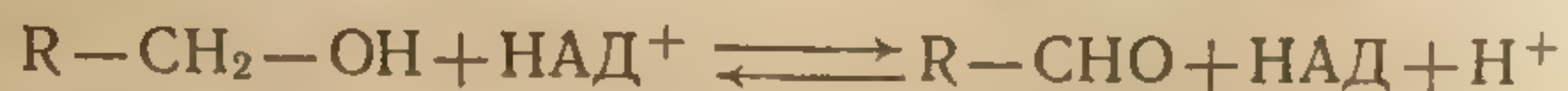
Биотрансформация алифатических спиртов. Биотрансформация спиртов в организме человека и млекопитающих животных осуществляется по двум путям. Часть спиртов вступает в реакции глюкуронидной конъюгации и выводится из организма; другая часть подвергается окислительным превращениям. Преимущественное направление биотрансформации определяется химической структурой спиртов и их концентрациями. Так, у кроликов 58 % от введенного им третичного амилового спирта вступает в реакции глюкуронидной конъюгации. В то же время при введении этим животным нормального амилового спирта лишь 6,7 % от всей дозы образуют конъюгаты с глюкуроновой кислотой [Bosron W., Li T.-K., 1980].

При действии низких концентраций алифатических спиртов на организм главным путем их биотрансформации являются окислительные превращения, катализируемые ферментной системой алкогольдегидрогеназы. Известны два вида алкогольдегидрогеназ: НАД-зависимая алкогольдегидрогеназа (1.1.1.1) и НАДФ-зависимая алкогольдегидрогеназа (1.1.1.2). Ведущую роль в процессах метаболизма алифатических спиртов играет НАД-зависимая алкогольдегидрогеназа печени. Это фермент с молекулярной массой 78 000—87 000, он состоит из двух субъединиц и относится к группе цинксодержащих металлопротеидов [Bosron W., Li T.-K., 1980].

Помимо печени, алкогольдегидрогеназа присутствует в желудочно-кишечном тракте, легких, почках, ткани мозга, мышце сердца. В почках содержание алкогольдегидрогеназы составляет

менее 5 % от содержания этого фермента в печени. Подробно исследованы свойства алкогольдегидрогеназы желудка у человека [Hempel J., Pietriszeko R., 1979]. Произведены сравнительные исследования активности алкогольдегидрогеназы в мозге и печени белых крыс [Raskin H., Sokoloff L., 1970]. Показано, что в тестикулах человека активность этого фермента весьма низкая [Bosron W., Li T.-K., 1980].

Исследование внутриклеточной локализации позволило установить, что этот фермент сосредоточен в цитозольной фракции. НАД-зависимая алкогольдегидрогеназа окисляет первичные, вторичные и циклические спирты. Первичные спирты окисляются до альдегидов, вторичные — до кетонов [Румянцев А. П. и др., 1981]. Реакция окисления первичных спиртов, катализируемая НАД-зависимой алкогольдегидрогеназой, имеет следующий вид:



Активный центр НАД-зависимой алкогольдегидрогеназы имеет липофильный участок, связывающий субстрат и нуклеотид. Атом цинка координирует субстрат, обеспечивая возможность переноса гидрид-иона [Метелица Д. И., 1982]. Ингибиторами алкогольдегидрогеназы являются вещества, связывающие цинк или взаимодействующие с сульфгидрильными группами — 8-оксихинолин, О-фенантролин, этилендиаминтетрауксусная кислота, бипиридин, 4-метилпиразол. Конкурентными ингибиторами алкогольдегидрогеназы являются галогенсодержащие субстраты — трихлорэтанол и хлоралгидрат [Bosron W., Li T.-K., 1980].

Подробно исследовано окисление с помощью алкогольдегидрогеназы печени таких первичных спиртов, как этанол, пропанол, бутанол, 1-пентанол, 1-гексанол, этиленгликоль, замещенных бензиловых спиртов, вторичных спиртов — изопропанола, который окисляется до ацетона и циклогексанола. Метилловый спирт не является субстратом НАД-зависимой алкогольдегидрогеназы и окисляется с помощью других дегидрогеназ [Метелица Д. И., 1982]. Алкогольдегидрогеназа печени человека катализирует также окисление глицерина, этиленгликоля и некоторых эндогенных субстратов [Bosron W., Li T.-K., 1980].

Алкогольдегидрогеназные системы эффективно функционируют при относительно низких концентрациях спиртов в организме. При увеличении содержания алкоголя в их биотрансформации начинают все большее участие принимать другие ферментные системы. К их числу относится каталаза, способная за счет своего пероксидазного действия окислять спирты до альдегидов. Источниками перекиси водорода для этого служат реакции, катализируемые флавопротеиновыми оксидазами (например, ксантиноксидазой). Предполагается, что этот путь биотрансформации спиртов связан с пероксиосомами, которые содержат не только высокие концентрации каталазы, но и интенсивно

генерируют перекись водорода [Панченко Л. Ф. и др., 1981]. Перекись водорода взаимодействует с каталазой с образованием фермент-субстратного комплекса, который может реагировать либо с другой молекулой H_2O_2 , либо с молекулой спирта, окисляя его до альдегида [Метелица Д. И., 1982].

Установлено, что таким путем могут окисляться метанол, этанол и другие спирты. Скорость этой реакции зависит от скорости образования эндогенной перекиси водорода, от концентрации каталазы и концентрации спирта. В отличие от алкогольдегидрогеназы, которая с возрастающей скоростью окисляет этанол, пропанол, бутанол, но не реагирует с метанолом, каталаза окисляет метанол и этанол с примерно равными скоростями, но малоэффективна при биотрансформации высших спиртов. Считается, что вклад каталазного механизма в окисление этилового спирта относительно невелик и не превосходит 5 % от общего количества, подвергающегося биотрансформации (Румянцев А. П. и др., 1981]. Однако соотношение различных путей биотрансформации алифатических спиртов, так же как и других ксенобиотиков, определяется условиями их действия — концентрациями ядов и временем контакта с ними организма.

Помимо окисления спиртов каталазой за счет перекиси водорода, генерируемой в пероксисомах, возможна также их биотрансформация при действии этого фермента, когда H_2O_2 образуется в микросомальной системе. Наиболее подробно этот путь превращения спиртов исследован на примере метанола. При функционировании микросомальных монооксигеназ генерируется супероксидный анион, подвергающийся дисмутации с образованием перекиси водорода, которая может вовлекаться в реакции окисления метанола и этанола за счет пероксидазного действия каталазы. Кроме того, образующаяся в микросомальной фракции перекись водорода может служить предшественником гидроксильных радикалов. Гидроксильные же радикалы окисляют метанол независимо от каталазы. Комплекс железо — ЭДТА, способствующий образованию гидроксильных радикалов, стимулировал окисление метанола. Вещества, устраняющие гидроксильные радикалы, подавляли эту стимуляцию. Ингибирование же азидом натрия каталазы не влияло на окисление метанола в системе, генерирующей гидроксильные радикалы [Cederbaum H., Qureshi A., 1982]. Возможность такого радикального механизма окисления спиртов допускается не всеми авторами. Д. И. Метелица (1982) не мог получить доказательств, подтверждающих участие гидроксильных радикалов в окислении метанола.

Наконец, определенную роль в окислении алифатических спиртов играет так называемая микросомальная этанолюкисляющая система (МЭОС). Эта система включает в себя цитохром Р-450, НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазу и фосфолипиды. Она может обеспечивать окисление метанола, этанола, пропанола и бутанола. Вторичные же спирты — циклогексанол и изопро-

панол — практически не окисляются МЭОС [Метелица Д. И., 1982].

Биотрансформация спиртов с участием МЭОС предусматривает их взаимодействие с цитохромом Р-450. Установлено, что спирты взаимодействуют лишь с высокоспиновой формой цитохрома Р-450, составляющей всего 8—10 % от его общего содержания. При этом гидроксильные группы спиртов связываются гемовым железом. Вторым же центром связывания являются участки апофермента, с которыми взаимодействуют углеводороды [Метелица Д. И., 1982].

В условиях хронической алкогольной интоксикации МЭОС обеспечивает биотрансформацию $\frac{1}{4}$ части всего поступающего в организм этанола. Остальные $\frac{3}{4}$ метаболизируют с участием цитозольной НАД-зависимой альдегиддегидрогеназы [Мансурова И. Д., Олимова С. О., 1982]. Вклад цитохрома Р-450 в окисление метанола значительно меньше. Метиловый спирт метаболизирует в большей степени за счет действия каталазы и алкогольдегидрогеназных систем. В то же время третичные спирты активно метаболизируют в микросомальной фракции. Так, показано, что третичный бутиловый спирт подвергается деметилированию при участии микросомальных монооксигеназ с образованием формальдегида [Cederbaum H., Cohen G., 1980].

Таким образом, существуют три основных пути, по которым идет биотрансформация алифатических спиртов у человека и млекопитающих животных:

— окислительные превращения, катализируемые НАД-зависимой цитозольной алкогольдегидрогеназой и другими дегидрогеназными системами;

— окислительные превращения, которые обеспечивают пероксидазное действие каталазы либо за счет перекиси водорода, генерируемой в пероксисомах, либо за счет перекиси водорода, генерируемой микросомальными монооксигеназами;

— окислительные превращения, связанные с действием МЭОС.

Выбор того или иного пути метаболизирования алифатических спиртов определяется их химическим строением и концентрациями, создающимися в организме в условиях интоксикации этими ядами. При этом активность ферментов, обеспечивающих биотрансформацию алкоголей по тому или другому пути, не остается неизменной, а увеличивается или уменьшается под влиянием поступающих в организм спиртов. Это, в свою очередь, отражается на эффективности метаболизирования данных ядов. Так, нами совместно с Ю. М. Островским и А. А. Баньковским исследовано влияние алифатических спиртов на активность алкогольдегидрогеназы и МЭОС. Опыты ставились на белых крысах-самцах. Активность НАД-зависимой алкогольдегидрогеназы определялась в ткани печени и выражалась в мкмоль НАД·Н в 1 мин на 1 г ткани. Активность МЭОС выражалась в нмоль НАДФ·Н в 1 мин на 1 г ткани. Оказалось, что при действии токсических доз (ЛД₅₀)

метанола, этанола, пропанола и бутанола происходит соответственно снижение активности МЭОС с $352,0 \pm 35,5$ у контрольных животных до $224,0 \pm 10,9$; $306 \pm 21,1$; $233,0 \pm 13,7$ и $174,0 \pm 13,9$ у подопытных. В этих условиях внутрибрюшинное введение этанола и пропанола вызывало повышение активности алкогольдегидрогеназы соответственно с $0,377 \pm 0,2$ у интактных животных до $1,004 \pm 0,029$ и $0,568 \pm 0,01$ у отравленных животных. Метаболизм алифатических спиртов с участием НАД-зависимой алкогольдегидрогеназы сопровождается возрастанием соотношения НАД·Н:НАД⁺. Это приводит к угнетению активности лимоннокислого цикла Кребса в связи с торможением реакций, требующих НАД⁺. По этому митохондрии используют в системе транспорта электронов НАД·Н, генерируемый при окислении спирта и проникающий через митохондриальную мембрану с помощью челночного механизма: малатоксалоацетат-аспартат-оксалоацетатмалат [Метелица Д. И., 1982]. Таким образом, митохондрии используют водород спирта быстрее, чем водород, генерируемый окислением фрагментов жирных кислот в цикле Кребса. Создаются условия для избыточного накопления жирных кислот. Кроме того, рост отношения НАД·Н:НАД⁺ приводит к возрастанию коэффициента лактат/пируват, к накоплению лактата, развитию ацидоза. Возрастает концентрация α -глицерофосфата и соответственно стимулируется синтез триглицеридов в печени. По мнению некоторых авторов, почти все метаболические отклонения, регистрируемые при действии спиртов на организм, связаны с нарушениями соотношений восстановленных и окисленных форм никотинамидных коферментов, возникающими при биотрансформации этих ядов с участием НАД-зависимой алкогольдегидрогеназы [Метелица Д. И., 1982].

Каким бы путем ни метаболизировали первичные спирты, продуктами их окислительных превращений будут всегда альдегиды. Так, метанол метаболизирует до формальдегида, этанол — до ацетальдегида, пропанол — до пропионового альдегида, бутанол — до масляного альдегида и т. д. В связи с этим метаболизм альдегидов можно рассматривать как вторую фазу превращения первичных спиртов в организме, а с другой стороны, как самостоятельный процесс биотрансформации экзогенных водорастворимых ксенобиотиков.

Биотрансформация альдегидов. Биотрансформация альдегидов обеспечивается ферментными системами, не связанными с эндоплазматическим ретикулом клеток [de Bruin A., 1976]. Метаболизм этих соединений контролируется альдегиддегидрогеназами, альдегидоксидазами и альдегидлиазами.

В животных тканях содержатся НАД-зависимая альдегиддегидрогеназа (1.2.1.3), НАДФ-зависимая альдегиддегидрогеназа (1.2.1.4), НАД(Ф)-зависимая альдегиддегидрогеназа (1.2.1.5), альдегиддегидрогеназа (ацилирующая) (1.2.1.10). Эти ферменты имеют широкую специфичность и катализируют окисление различ-

ных альдегидов жирного ряда. Ароматические альдегиды подвергаются биотрансформации с участием НАД-зависимой ароматической альдегиддегидрогеназы.

Ароматические, циклические и эндогенно образующиеся альдегиды подвергаются биотрансформации при участии соответствующих альдегиддегидрогеназ. К их числу относятся бензальдегиддегидрогеназа (1.2.1.7), бетаинальдегиддегидрогеназа (1.2.1.8), аминобутиральдегиддегидрогеназа (1.2.1.9), глицеральдегидфосфатдегидрогеназа (1.2.1.12) и некоторые другие [Румянцев А. П. и др., 1981]. Метаболизм формальдегида обеспечивается формальдегиддегидрогеназой (1.2.1.1), существующей в двух формах: глутатион-зависимая формальдегиддегидрогеназа, содержащаяся в цитозоле и глутатион-независимая формальдегиддегидрогеназа, локализованная в митохондриях [Siew C. et al., 1976; Cinti D. et al., 1976].

К этой же группе ферментов относится ксантиндегидрогеназа (1.2.1.37), катализирующая превращение ксантина и ряда других альдегидов до соответствующих кислот. Кроме того, НАД-зависимая алкогольдегидрогеназа (1.1.1.1), помимо окисления спиртов, способна катализировать также превращение алифатических альдегидов. Алкогольдегидрогеназа и все ее изоферменты катализируют окисление алифатических альдегидов со скоростью, убывающей в ряду гептаналь — пентаналь — 3-метилбутаналь. Типичным субстратом из числа альдегидов для этого фермента является октаналь [Румянцев А. П. и др., 1981].

Из ферментов этой группы наибольшее распространение имеет НАД-зависимая альдегиддегидрогеназа (1.2.1.3). Известны изоформы этого фермента, локализуемые в митохондриях, цитозоле, микросомах. У людей выделены четыре изофермента альдегиддегидрогеназы из тканей печени, почек, легких, сердца, мозга, желудка, мышц, селезенки. Молекулярная масса этих изоферментов была соответственно равна 235 000, 240 000, 252 000 и 257 000. Свойства этих ферментов подробно описаны в работе S. Herado и соавт. (1980).

Активность альдегиддегидрогеназы почек составляет примерно 20 % от активности этого фермента в печени.

Известно, что у самок-крыс активность альдегиддегидрогеназы выше, чем у самцов [Horton A., Packer L., 1976]. Фенобарбитал, гербициды, тетрахлордибензо-*p*-диоксин способны существенно повышать активность алкогольдегидрогеназы в цитозоле печени крыс [Lindahl R. et al., 1976].

В состав активного центра альдегиддегидрогеназ входят сульфгидрильные группы, что и обуславливает торможение активности фермента тиоловыми реагентами [Торчинский Ю. М., 1977]. Кроме того, к числу ингибиторов альдегиддегидрогеназ относятся четыреххлористый углерод [Hjell J., Petersen D., 1981], цианамид, 1-аминоциклопропанол, дисульфурам, стероиды [Duncan R., 1977]. Существенное влияние на активность НАД- и

НАДФ-за
в рацион
[Островск

Вторую
гидов, со
представ
280 000, с
железо и
алифатич
ных пири
арсенит,
лин В. Л.
две изофо
что перва
эмбриона
растом а
максимум
ность аль
Dachtler
содержат

Ксанти
относится
фермент
самых ра
и модифи
[Krenitsk
дающий ч
дена, 8 а
кулярная
— S — S
действии
окислени
птеридин
альдегид
подверга
Fridovich
бируется
конденси
динов, ти
рильные
нитом [Т
дазы отм
Нако
лизме ал
фермент
альдегид
чивают т
зи. В ча

НАДФ-зависимых альдегиддегидрогеназ имеют содержание белка в рационе, тиаминовая недостаточность, стрессовые состояния [Островский Ю. М. и др., 1978].

Вторую группу ферментов, участвующих в метаболизме альдегидов, составляют альдегидоксидазы. Альдегидоксидаза (1.2.3.1) представляет собой металлофлавопротеин с молекулярной массой 280 000, состоящий из двух субъединиц и содержащий молибден, железо и ФАД. Этот фермент катализирует биотрансформацию алифатических и ароматических альдегидов, а также производных пиридина и хинолина. Ингибируют энзим цианиды, азид, арсенит, метанол, реагенты на сульфгидрильные группы [Ганелин В. Л., Львов Н. П., 1975; Rajagopalan K., 1980]. Выявлены две изоформы альдегидоксидазы. В опытах на мышцах показано, что первая изоформа фермента появляется уже у 20-дневного эмбриона, а вторая — только через 3 нед после рождения. С возрастом активность альдегидоксидазы возрастает и достигает максимума у взрослых особей. У самцов-мышей удельная активность альдегидоксидазы в 2,5 раза выше, чем у самок [Venture Sh., Dachtler S., 1980]. Подробные сведения об альдегидоксидазе содержатся в ряде обзоров [Rajagopalan K., 1980].

Ксантиноксидаза (1.2.3.2) так же, как и альдегидоксидаза, относится к металлофлавопротеинам. Это один из самых древних ферментов, появившихся на заре эволюции при формировании самых ранних форм жизни. Затем посредством генной дубликации и модификации от ксантиноксидазы отделилась альдегидоксидаза [Krenitsky T. H., 1974]. Ксантиноксидаза — это фермент, обладающий четвертичной структурой и содержащий два атома молибдена, 8 атомов негеминового железа и две молекулы ФАД. Молекулярная масса — 300 000. В состав фермента входит группа — S — S —, играющая важную роль в его каталитическом действии [Metzlez D., 1980]. Ксантиноксидаза катализирует окисление ксантина, гипоксантина, пиримидиновых производных, птерицинов, пуринов, хинолина, ароматических и алифатических альдегидов. При этом генерируются супероксидные радикалы, подвергающиеся дисмутации в перекиси водорода [Hassan M., Fridovich I., 1980; Rajagopalan K., 1980]. Ксантиноксидаза ингибируется цианидами, окисью углерода, тетраамом, аллопуринолом, конденсированными производными пиримидинов, пуринов и птерицинов, тиазоимидазол-карбоксимидами, реагентами на сульфгидрильные группы — арсенитом, парахлормеркурибензоатом, селенитом [Тиунов Л. А., 1959]. Наибольшая активность ксантиноксидазы отмечается в печени и тонком кишечнике.

Наконец, третью группу ферментов, участвующих в метаболизме альдегидов, составляют альдегидлиазы. С помощью этих ферментов осуществляются реакции альдольной конденсации альдегидов с эндогенными соединениями. Эти ферменты обеспечивают течение реакций образования или расщепления C — C-связи. В частности, к альдегидлиазам относится треонинальдолаза

(4.1.2.5) — фермент, катализирующий образование из ацетальдегида и глицина L-треонина.

Все рассмотренные выше ферментные системы в той или иной степени участвуют в метаболизме альдегидов. Степень их участия в этом процессе определяется химической природой субстрата, его концентрациями, особенностями распределения по тканям и органам [Румянцев А. П. и др., 1981].

Обзор ферментных систем, участвующих в метаболизме альдегидов, будет неполным, если не отметить ферментные системы, обеспечивающие восстановление этих ядов до соответствующих спиртов. К числу таких ферментов относятся альдегидредуктазы, обладающие мономерной структурой, небольшой молекулярной массой и цитоплазматической локализацией. Для них характерна широкая субстратная специфичность. Все альдегидредуктазы относятся к НАДФ-зависимым ферментным системам. Они способны восстанавливать как экзогенные альдегиды — ксенобиотики, так и природные эндогенные соединения. Эти ферменты получили широкое распространение в животном мире. У млекопитающих максимальная активность альдегидредуктаз регистрируется в почках. Несколько меньше активность этих ферментов в печени и мозге. В остальных тканях альдегидредуктазная активность очень низка [von Wartburg J., Wermuth B., 1980]. В качестве примера конкретных ферментов, участвующих в восстановлении альдегидов, следует упомянуть, в частности, альдегидредуктазу (1.1.1.2), глюкуронатредуктазу (1.1.1.19), альдозоредуктазу (1.1.1.21), лактальдегидредуктазу (1.1.1.55), сукцинилсемиальдегидредуктазу. Альдегидредуктазы не подавляются пиразолом и его производными, являющимися типичными ингибиторами алкогольдегидрогеназ. Активность этих ферментов не подавляется и дисульфидом, диэтилдитиокарбаматами и хелатирующими агентами, которые известны как ингибиторы альдегиддегидрогеназы. Активность альдегидредуктаз повышается барбитуратами и их аналогами, глутетимидом, сукцинимидами, гидантоинами [Felsted R. et al., 1977].

Конкретные схемы метаболизма наиболее распространенных спиртов и альдегидов приведены в соответствующих обзорах по биохимической токсикологии, поэтому здесь на них мы останавливаться не будем.

Детоксикация цианидов

Среди немикросомальных механизмов поддержания гомеостаза при действии химических веществ на организм существенная роль принадлежит реакциям детоксикации цианидов. При этом центральной является реакция вытеснения циангруппой сульфитной группы из молекулы тиосульфата. Образующийся тиоцианат практически нетоксичен. Реакцию катализирует фермент роданеза или тиосульфат-цианидсульфидтрансфераза (2.8.1.1). Механизм

действия
схеме 29
Меха
действия
следова
ley J., 19
ная стр
состав.
бильный
Молекул
приблиз
распрост
рий, раст
роданеза
особенно
ет в пече
весьма не
При
показано,
[Koj A. et
недостато
при остры
плохо про
Эндоге
циях связы
кислоты и
обмена ве
в цистеин
вания обр
отдавая S
Образо
фата и зат
1980].
Превра
вата с выд
3-меркапто
катализиру
вие 3-мерк
ванием тио

HS

действия фермента представлен на схеме 29 [Westley J., 1977].

Механизм каталитического действия роданезы подробно исследован [Schlesingre P., Westley J., 1974]. Изучены его третичная структура, аминокислотный состав. Выделен достаточно стабильный комплекс S-роданеза. Молекулярная масса роданезы

приблизительно равна 33 000. Роданеза относится к числу весьма распространенных ферментов. Она обнаружена у различных бактерий, растений, грибов и у всех видов животных. У млекопитающих роданеза содержится в значительных количествах в нервной ткани, особенно в ЦНС. Относительно меньшее количество ее присутствует в печени и почках. Роданезная активность в остальных органах весьма невелика [Westley J., 1980].

При исследовании внутриклеточной локализации роданезы показано, что этот фермент связан с матриксом митохондрий [Koj A. et al., 1975]. Это обстоятельство определяет относительно недостаточную эффективность функционирования данной системы при острых отравлениях цианидами в связи с тем, что тиосульфат плохо проникает в митохондрии.

Эндогенное образование тиосульфата, необходимого в реакциях связывания циангруппы, происходит при катаболизме аминокислоты цистеина. Эта аминокислота в процессе нормального обмена веществ в НАДФ-Н-зависимой реакции превращается в цистеинилсульфоновую кислоту, которая после переаминирования образует 3-меркаптопировиноградную кислоту. Последняя, отдавая SO_2 , переходит в пируват.

Образовавшийся таким образом сульфит окисляется до сульфата и затем дает тиосульфат [Мусил Я. и др., 1981; Metzler D., 1980].

Превращение 3-меркаптопировиноградной кислоты до пирувата с выделением сульфата катализирует специальный фермент 3-меркаптопируват-сульфидтрансфераза (2.8.1.2). Этот фермент катализирует еще две важные реакции. Во-первых, взаимодействие 3-меркаптопировиноградной кислоты с сульфитом с образованием тиосульфата:

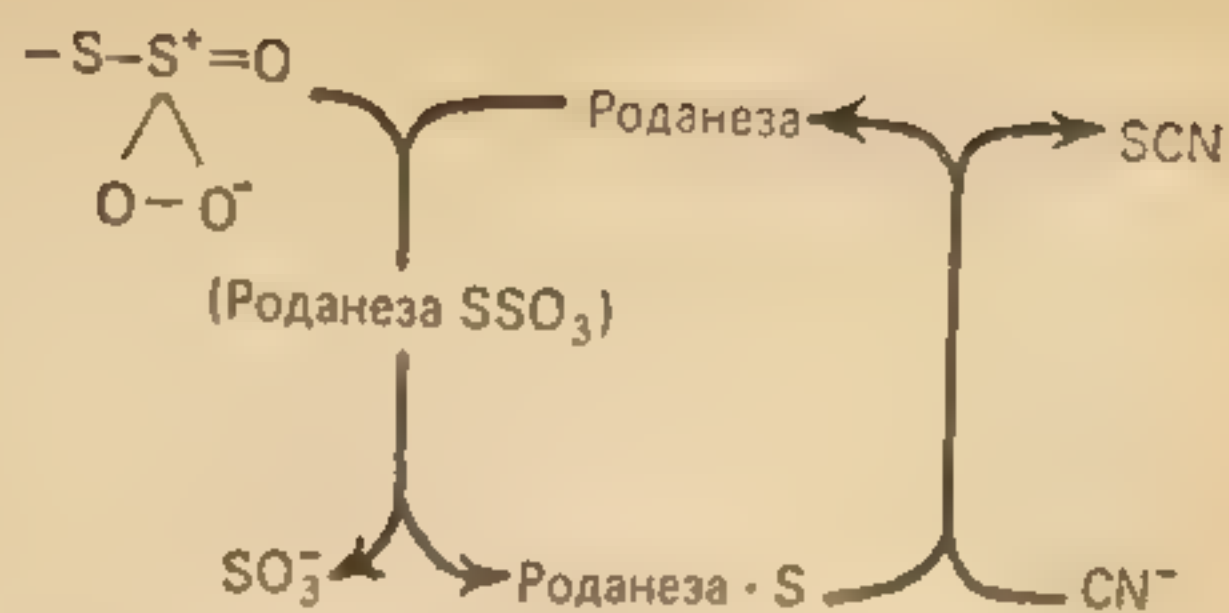
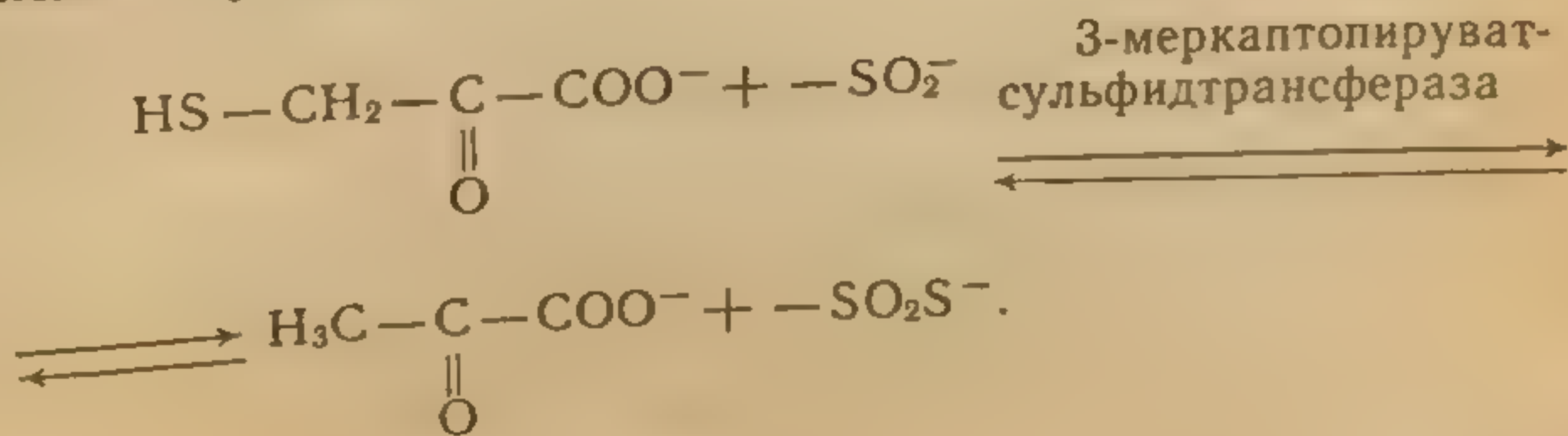
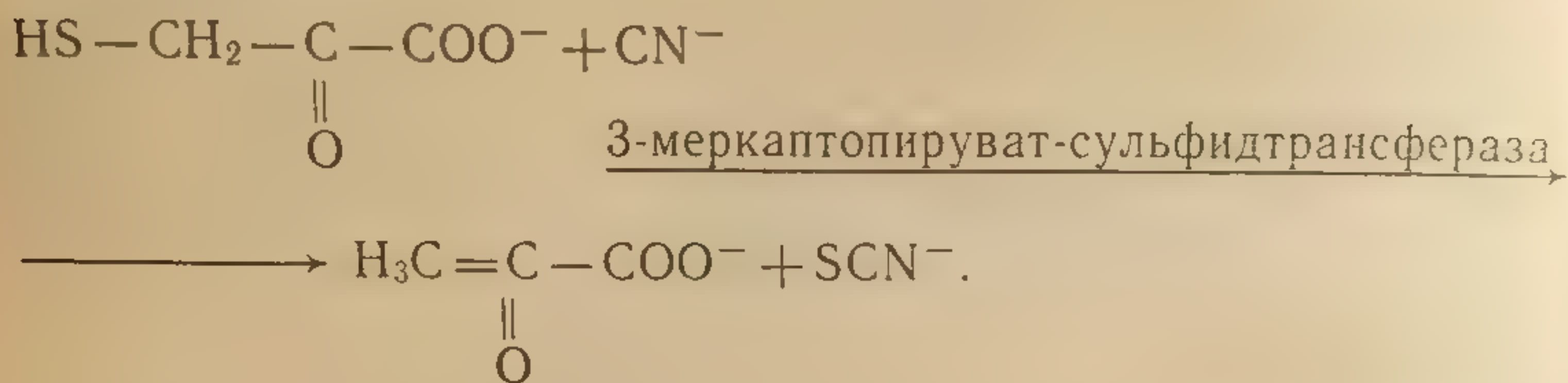


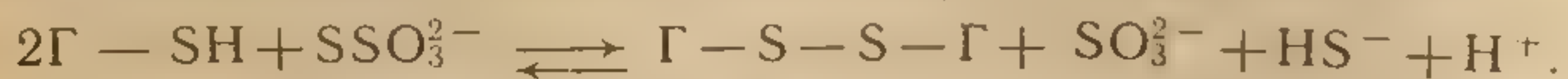
Схема 29. Механизм действия роданезы при детоксикации цианидов.

Вторая реакция — взаимодействие 3-меркаптопировиноградной кислоты с цианидами. В результате этой реакции образуется пируват с тиоцианатом [Westley J., 1980]:



Эта реакция подробно изучена и может рассматриваться как один из альтернативных путей ферментативной детоксикации цианидов в организме [Jurabak R., Westley J., 1980]. 3-меркаптопируват-сульфидтрансфераза представляет собой глобулярный белок. Молекулярная масса, определенная на препаратах, полученных из *E. coli*, примерно равна 24 000 [Westley J., 1980]. Так же, как и роданеза, 3-меркаптопируват-сульфидтрансфераза встречается у бактерий, грибов и животных всех видов. У млекопитающих наиболее высокая активность этого фермента сосредоточена в печени и почках. В ткани сердца активность 3-меркаптопируват-сульфидтрансферазы составляет примерно 50 % от активности энзима в печени, в других тканях активность фермента значительно меньше. Исследование внутриклеточного распределения в гепатоцитах 3-меркаптопируват-сульфидтрансферазы показало, что ее активность распределена примерно поровну между матриксом митохондрий и цитозолем [Koj A. et al., 1975].

Уровень тиосульфата в организме поддерживается не только за счет генерации его при катаболизме цистеина и действии 3-меркаптопируват-сульфидтрансферазы. На содержание тиосульфата в тканях млекопитающих существенное влияние оказывает функционирование ферментной системы тиосульфатредуктазы. Этот фермент катализирует обратимую реакцию между восстановленным глутатионом или другими тиолами и тиосульфатами:



По своему механизму эта реакция близка к реакции, которая обеспечивается роданезой. При действии роданезы акцептором служит цианид, а при действии тиосульфатредуктазы акцептором служит тиол. Молекулярная масса этого фермента примерно равна 17 000 [Unteg L., Westley J., 1979]. У млекопитающих наибольшая активность тиосульфатредуктазы сосредоточена в печени и почках. При этом установлено, что активность фермента в этих органах примерно равная. В ткани мозга, сердца, тонком кишечнике и тестикулах активность этого фермента значительно меньше. Она составляет примерно от $1/3$ до $1/4$ части активности, которая приходится на долю печени [Koj A. et al., 1977].

Пом
детокси
тативны
ствие с
Таки
можно
ментати
сильног
Дефе
водят не
жающем
невропат
поступак
В этих с
может ок
ва, связа
динений.
В то
цианидов
профилак
В закл
ность в де
ные и вне
химически
связанной
механизма
помимо ц
участвует
примером
довании б
пропионит
этапе эти
оксигеназа
дующем в
отщеплени
альдегидов
подвергают
денным в
ко А. В., 1
Биохимичес
токсическо
В основе т
системы леж
химические
синтез белк
болизм ксен

Помимо рассмотренных выше ферментативных механизмов детоксикации цианидов, в организме могут протекать и неферментативные реакции связывания циангруппы, например взаимодействие с глюкозой, кобальтом и др.

Таким образом, систему детоксикации цианидов в организме можно представить в виде комплекса ферментативных и неферментативных реакций, обеспечивающих обезвреживание этого сильного яда.

Дефекты биохимической системы детоксикации цианидов приводят не только к повышению чувствительности организма к поражающему действию этих ядов, но и вызывают развитие тяжелых невропатий, обусловленных действием цианистых соединений, поступающих с пищей, богатой цианогенными гликозидами. В этих случаях даже табачный дым при интенсивном курении может оказаться весьма опасным и вызвать серьезные расстройства, связанные с действием содержащихся в нем цианистых соединений.

В то же время знание природных механизмов детоксикации цианидов открывает широкие возможности их использования для профилактики и лечения отравлений этими ядами.

В заключение раздела следует отметить определенную условность в делении механизмов биотрансформации на микросомальные и немикросомальные. Биотрансформация некоторых групп химических веществ может носить смешанный характер и быть связанной как с микросомальными, так и немикросомальными механизмами. Мы уже отмечали, что в метаболизме спиртов, помимо цитозольных и митохондриальных ферментных систем, участвует и микросомальная этанооксидающая система. Другим примером может служить биотрансформация нитрилов. При исследовании биотрансформации этого класса соединений на примере пропонионитрила и изовалеронитрила было показано, что на первом этапе эти соединения метаболизируются микросомальными монооксигеназами, подвергаясь прямому гидроксилированию. В последующем в результате неферментативного гидролиза происходит отщепление цианидных групп и образование соответствующих альдегидов. На втором этапе эти продукты метаболизма нитрилов подвергаются уже немикросомальным превращениям по приведенным в этом разделе схемам [Сухомлинов Б. Ф., Трикуленко А. В., 1984].

Биохимические механизмы токсического действия химических веществ

В основе токсического действия химических веществ на живые системы лежит их способность нарушать фундаментальные биохимические процессы, составляющие основу жизнедеятельности: синтез белка, дыхание, окислительное фосфорилирование, метаболизм ксенобиотиков. Эти фундаментальные процессы связаны

с определенными внутриклеточными структурами. Применительно к действию химических веществ можно выделить четыре основных структурно-метаболических комплекса [Тиунов Л. А., 1980]:

- структурно-метаболический комплекс эндоплазматического ретикулума, связанный с метаболизмом ксенобиотиков;

- структурно-метаболический комплекс, связанный с процессами синтеза белка;

- митохондриальный структурно-метаболический комплекс, связанный с процессами биоэнергетики;

- лизосомальный структурно-метаболический комплекс, связанный с процессами катаболизма.

Подобное деление является условным, так как некоторые соединения способны оказывать повреждающее действие одновременно на разные структурно-метаболические комплексы. В частности, мембранотропные яды реализуют свои токсические эффекты путем повреждения биологических мембран, составляющих основу внутриклеточных структур. Однако для удобства изложения основных механизмов токсического действия ядов представляется целесообразным придерживаться такого подхода, который позволяет сгруппировать обширный литературный материал под определенным углом зрения. В токсикологии подобный «структурно-метаболический» подход к исследованию действия ядов на организм получает все большее распространение и используется для решения практических задач регламентирования уровней химических веществ и оценки их комбинированного действия [Меркурьева Р. В. и др., 1981; Соколов В. В. и др., 1981].

Уже при поступлении ксенобиотиков в кровяное русло происходит их обратимое связывание с сывороточным альбумином, представляющим собой сложноорганизованную структуру, способную к функциональным перестройкам в зависимости от химической природы реагирующего с ним вещества. Молекула сывороточного альбумина состоит из трех доменов, образованных пятью спиральными участками. Обращенные друг к другу поверхности спиралей гидрофобны и ограничивают пространство, где связываются ксенобиотики.

Ксенобиотики из группы алифатических соединений постепенно заполняют гидрофобные полости, изменяя пространственное расположение спиралей. Более же крупные молекулы циклических соединений предварительно улавливаются высокочувствительными рецепторными участками сывороточного альбумина. Это вызывает конформационную перестройку молекулы сывороточного альбумина и приводит к расширению ограниченных спиральными пространств, что позволяет обеспечить проникновение в них связываемого соединения. Обратимая фиксация ксенобиотиков сывороточным альбумином, обусловленная адаптивными изменениями структуры его молекул, и последующий транспорт фиксированных таким образом химических веществ к местам их биотрансформации и детоксикации может рассматриваться также как один

из механи
[Луйк А.
функцион
уровне пр

В свя
токсиколо
ные струк

Механизмы
биотрансфор

Анализ ме
кализован
связанных
выше в ра
биотрансф
действию
конъюгаци
механизма
ных ксеноб
ных уровн
столь выр
что систем
жание гом
работы как
активности
механизмы

Наибол
оксигеназ
дрохлорид
амин гидро
этил-2-диэт
1-изоникоти
гибиторов
подавление
токсичности
вращения к
ством. Так,
действия и
смертности
на для жив
потенцирова
три-о-крези
меры ингиб
приведены
Ингибиторы
действие фо
рых фторуг

из механизмов защиты от повреждающего действия ксенобиотиков [Луйк А. М., Лукьянчук В. Д., 1984] и служить одним из примеров функционально-структурных взаимоотношений на молекулярном уровне при действии химических веществ на организм.

В связи с этим одной из актуальных проблем теоретической токсикологии является исследование действия ядов на определенные структурно-метаболические комплексы [Голиков С. Н., 1981].

Механизмы токсичности, связанные с нарушением процессов биотрансформации ядов

Анализ механизма действия микросомальных монооксигеназ, локализованных на эндоплазматическом ретикулуме клеток и тесно связанных с фосфолипидами мембран ЭПР, представлен нами выше в разделе, касающемся роли этих ферментов в процессах биотрансформации ядов. Указывалось, что при согласованном действии оксидаз со смешанными функциями с ферментами конъюгации и антирадикальными и антиперекисными защитными механизмами интоксикация при попадании в организм липофильных ксенобиотиков не развивается. Однако превышение определенных уровней или сроков воздействия ядов может сопровождаться столь выраженным ингибированием или активированием ОСФ, что система детоксикации будет не в состоянии обеспечить поддержание гомеостаза и разовьется интоксикация. В данном разделе работы как раз и будут рассмотрены те случаи, когда изменения активности оксидаз со смешанными функциями определяют механизмы токсического действия химических веществ.

Наиболее типичными ингибиторами микросомальных монооксигеназ являются 2-диэтиламиноэтил-2,2-дифенилвалерат гидрохлорид (SKF-525 А), 2,4-дихлор-6-фенилфеноксиэтилдиэтиламин гидрохлорид, 2,4-дихлор-6-фенилфеноксиэтиламин (ДФЭА), этил-2-диэтиламиноэтил-2-фенил-2-этилмалонат гидрохлорид и 1-изоникотинил-2-изопропилгидразин (марсилид). Введение ингибиторов микросомальных монооксигеназ в организм и подавление активности ОСФ приводят к резкому возрастанию токсичности тех ксенобиотиков, продукты микросомального превращения которых менее токсичны по сравнению с исходным веществом. Так, введение белым крысам 1,1-дихлорэтилена на фоне действия ингибиторов ОСФ приводит к резкому возрастанию смертности животных. Существенно возросла токсичность севи-на для животных, получавших SKF-525 А. Этот ингибитор ОСФ потенцировал развитие паралитического синдрома при действии три-о-крезилфосфата [de Bruin A., 1976]. Многочисленные примеры ингибирующего действия пестицидов на активность ОСФ приведены в обстоятельной монографии Ю. С. Кагана (1981). Ингибиторы ОСФ усиливают токсическое и коканцерогенное действие фосфортионатов, карбаматов, гризеофульвина, некоторых фторуглеводородов. Общими признаками действия ингиби-

торов ОСФ являются: увеличение продолжительности и интенсивности действия гексобарбитала или зоксазоламина, угнетение деметилирования аминопирина, предотвращение эффекта фенобарбитала по стимулированию микросомальных монооксигеназ печени, блокирование глюкуронидной конъюгации. Использование этих тестов позволило выделить значительное количество ингибиторов ОСФ среди широко применяющихся пестицидов. Например, малатион, паратион, дисульфотон, кабарил потенцировали действие гексобарбитала, замедляя скорость его метаболизма. Хлорофос и хлорацетофос удлиняли у мышей продолжительность гексеналового сна, одновременно ингибируя активность микросомальных этилморфин-N-деметилены и анилин-N-гидроксилазы. Ингибирование микросомальных монооксигеназ зависит от концентрации и времени действия ингибитора. В ряде случаев типичные ингибиторы оказывают стимулирующий эффект на ОСФ. Например, пиперонилбутоксид — типичный ингибитор микросомальных монооксигеназ — при длительном введении малых доз вызывал у крыс повышение уровня цитохрома Р-450 [de Vriin A., 1976]. В наших опытах с бензолом показано, что активирующее ОСФ действие этого яда сменяется ингибированием микросомальных монооксигеназ в случае использования более высоких концентраций, вызывающих гибель части подопытных животных [Тиунов Л. А. и др., 1977]. Усиление токсических эффектов некоторых ядов регистрируется не только при подавлении активности микросомальных монооксигеназ, но и других звеньев системы детоксикации.

Так, показано, что блокада печеночного глутатиона с помощью форона (диизопропиленациетона) вызывала значительное повышение частоты хроматидных нарушений под влиянием бензпирена [Bayer U. et. al., 1981].

Активаторы и индукторы микросомальных ферментов усиливают токсическое действие тех химических веществ, токсичность которых выше, чем токсичность продуктов их метаболизма. Наиболее распространенными индукторами микросомальных монооксигеназ, по данным работы У. А. Кузьминской и др. (1980), О. З. Нагашян (1980), К. М. Лакина и Ю. Ф. Крылова (1981), являются следующие соединения: барбитураты (фенобарбитал, бензобамин, бензонал и др.); полициклические углеводороды (3,4-бензпирен, 3-метилхолантрен); полихлорированные бифенилы; полихлорированные производные дибензо-р-диоксина; циклодиены; ароматические углеводороды (бензол, толуол, стирол), а также некоторые пестициды (ДДТ, хлордан, токафен, хлорбензол, мирекс, ГХЦГ, полихлоркамфен: мильбекс и др.).

К числу фармакологических средств, индуцирующих активность микросомальных монооксигеназ, кроме барбитуратов, относятся анальгетики (амидопирин), антиревматоидные средства (бутадион), антигистаминные препараты, транквилизаторы (седуксен), мышечные релаксанты, гипогликемические соединения,

противосуд
(аминазин)

Индукто
оксигеназ
должитель
угнетал у с
ции. Друго
2Н-циклобу
чение содер
этот же пре
1976].

Подробн
мальных мо
веден в опы
в различных
животных б
сомальных
хрома Р-450
редуктазы.
увеличение
зависимое
трансферазы

Таким об
большая гр
угнетать акт
устойчивост
ственных пр
ванием ОСФ

Однако
является ли
связанного

Другим
ствии инги
процессы би
ва. Помимо
обеспечиваю
в первую о
необходимом
димо норма
Повышение
стероидных
сомальных м
нию. Было о
тают гидрок
[de Vriin A.
хлорданом и
к уменьшени
тестостерона

противосудорожные (дифенилгидантоин), антипсихотические (аминазин), анаболические стероиды и антибиотики.

Индукторное действие активаторов микросомальных монооксигеназ не является абсолютным. Оно зависит от дозы и продолжительности действия. Так, ГХЦГ при определенных дозах угнетал у собак деметилазную активность микросомальной фракции. Другой индуктор — мирекс (додекахлор-гидро-1,3,4-метено-2Н-циклобутан-(С, d)-пентален) — в малых дозах вызывал увеличение содержания цитохрома Р-450 в микросомах печени. Однако этот же препарат при увеличении дозы угнетал ОСФ [de Bruin A., 1976].

Подробный анализ зависимости эффекта индукции микросомальных монооксигеназ от дозы и времени воздействия яда проведен в опытах на крысах, подвергавшихся воздействию гексана в различных концентрациях в течение 2 нед. Через неделю у всех животных было зарегистрировано увеличение активности микросомальных монооксигеназ. В печени повысилось содержание цитохрома Р-450 и увеличилась активность НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы. Однако при продолжении затравки через 2 нед опыта увеличение активности ОСФ уже отсутствовало. Имело место лишь зависимое от дозы повышение активности УДФ-глюкуронозилтрансферазы [Vainio H., Iärvisalo J., 1980].

Таким образом, в зависимости от дозы или времени воздействия большая группа химических веществ способна усиливать или угнетать активность микросомальных монооксигеназ, резко меняя устойчивость организма к действию химических веществ и лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с функционированием ОСФ.

Однако изменение устойчивости к химическим веществам является лишь одной из форм проявления токсического действия, связанного с нарушением процессов биотрансформации ядов.

Другим видом патологии, которая может развиваться при действии ингибиторов или индукторов ОСФ, модифицирующих процессы биотрансформации, являются эндокринные расстройства. Помимо чужеродных веществ, микросомальные ферменты обеспечивают катаболизм целого ряда эндогенных соединений, в первую очередь стероидных гормонов. Для поддержания на необходимом уровне содержания стероидов в организме необходимо нормальное функционирование микросомальных энзимов. Повышение их активности приводит к снижению содержания стероидных гормонов в организме. Напротив, подавление микросомальных монооксигеназ способствует чрезмерному их накоплению. Было обнаружено, что хлортион, паратион, малатион угнетают гидроксилирование тестостерона, прогестерона, эстрадиола [de Bruin A., 1976]. Повышение же активности ОСФ, вызванное хлорданом и другими хлорированными углеводородами, приводило к уменьшению уровня в организме прогестерона, тестостерона, тестостерона-пропионата. Снижался эффект действия этих гормо-

нов на семенные железы. Аналогичные результаты получены и в исследовании содержания эстрогенов в организме на фоне увеличенной активности микросомальных монооксигеназ. В опытах на крысах было показано, что у животных, получавших с кормом полибромдифенилы (100 частей на 1 млн), обнаруживается увеличение интенсивности обмена эстрадиола и эстрогена в печени. Введение крысам полибромдифенила блокировало стимулирующее влияние экзогенного эстрадиола на матку, предотвращало увеличение массы матки и содержание в ней РНК [Bonhaus D. et al., 1981]. Гормональные нарушения, развивающиеся при действии ингибиторов или индукторов микросомальных монооксигеназ, могут привести к изменениям репродуктивной способности и отразиться на численности той или иной популяции, подвергающейся действию ксенобиотиков [Тиунов Л. А., 1978].

Наконец, следует рассмотреть токсические эффекты, связанные с непосредственным действием ядов на микросомальные монооксигеназы. Наиболее типичным является механизм токсического действия четыреххлористого углерода. Введенный в организм CCl_4 растворяется во всех мембранных элементах печеночной клетки. Наибольшее количество его сосредоточивается в микросомальной фракции. А. И. Арчаков (1975) приводит подробный разбор механизма действия CCl_4 . Решающее значение отводится связыванию тетрахлорметана с цитохромом Р-450. Быстро протекающая реакция восстановления приводит к образованию радикала CCl_3 , что и является пусковым звеном в механизме повреждающего действия яда. Образовавшиеся радикалы четыреххлористого углерода, с одной стороны, взаимодействуя с липидами, резко стимулируют развитие перекисного окисления и вызывают повреждение биологических мембран. С другой стороны, они оказывают непосредственное действие на цитохром Р-450, вызывая его деструкцию [Head B. et al., 1981; Krieter P., van Dyke R., 1981]. Свободнорадикальные продукты метаболизма четыреххлористого углерода стимулируют перекисное окисление липидов и в первую очередь повреждают мембраны эндоплазматической сети. Возможно, что страдают мембраны и других внутриклеточных структур. В частности, это показано для лизосом. Следствием стимуляции перекисного окисления липидов является нарушение функционирования важнейших ферментных систем, что и приводит к гибели клетки. В мембранах эндоплазматической сети нарушаются процессы синтеза белка и липопротеидов, инактивируется глюкозо-6-фосфатаза. Решающую роль играет «мембранный эффект», развивающийся вследствие действия свободнорадикальных продуктов превращения четыреххлористого углерода и стимулированного ими перекисного окисления липидов [Арчаков А. И., 1975]. Аналогичный механизм действия присущ и другим ядам. В частности, аллилизопропилацетамид, ариламины, секобарбитал, трихлорметан, четырехбромистый углерод [Hanzlik R., 1981] в процессе биотрансформации на гладкой эндоплазматической

сети образуются повреждающие перекисного окисления

Одним из последствий действия ядов является повреждение мембраны эндоплазматической сети, что приводит к нарушению функции аппарата детоксикации в процессе биотрансформации.

Исполнение ферментов, участвующих в биотрансформации, является весьма сложным процессом, регулируемым различными факторами. Одним из них является действие окислительных стрессовых факторов, вызывающих повреждение мембраны эндоплазматической сети и нарушение функции аппарата детоксикации [Литвиненко В. И., 1980].

Мы рассмотрим механизм действия ядов, вызывающих повреждение мембраны эндоплазматической сети, и разрушение аппарата детоксикации.

Однако взаимодействие ядов с мембраной эндоплазматической сети является весьма сложным процессом, регулируемым различными факторами. Одним из них является действие окислительных стрессовых факторов, вызывающих повреждение мембраны эндоплазматической сети и нарушение функции аппарата детоксикации [Литвиненко В. И., 1980].

сети образуют высокоактивные свободнорадикальные соединения, повреждающие цитохром Р-450 и нарушающие процессы перекисного окисления в ее мембранах.

Одним из доказательств правильности рассматриваемого механизма действия является использование ингибиторов микросомального окисления. Препарат SKF-525 А оказывал угнетающее действие на скорость превращения тетрахлорметана и одновременно предупреждал токсическое действие CCl_4 на организм животных.

Использование ингибиторов и индукторов микросомальных ферментов для анализа механизма действия ядов оказалось весьма плодотворным. Так, показано, что повреждение эндоплазматической сети лежит в основе токсического действия акрилонитрила. Фенобарбитал усиливал токсичность этого яда, а ингибитор ОСФ — SKF-525 А, напротив, предотвращал развитие поражения [Иванов В. И. и др., 1980]. С другой стороны, ослабление токсического действия паратиона и ТЭПФ при введении фенобарбитала свидетельствовало о токсичности исходных соединений и относительной безопасности продуктов их биотрансформации [Линючев М. Н. и др., 1980]. Акролеин при внутрибрюшинном введении белым крысам вызывал повреждение микросомальных монооксигеназ и снижение содержания цитохрома Р-450 в печени. Предварительные инъекции ингибитора ОСФ SKF-525 А предупреждали развитие этих эффектов [Leibman K., Patel J., 1980].

Мы рассмотрели один из вариантов механизма токсического действия ядов, которые при взаимодействии с цитохромом Р-450 в процессе биотрансформации образуют активные радикалы, усиливающие перекисное окисление липидов, повреждающие эндоплазматическую сеть, нарушая в ней синтез белка и фосфолипидов, и разрушающие цитохром Р-450. Для такого варианта механизма токсического действия ядов А. И. Арчаков (1975) предложил термин «летальный распад».

Однако в процессе биотрансформации в первой фазе при взаимодействии ядов с ОСФ могут образовываться не радикалы, а стабильные высокотоксичные продукты, определяющие картину интоксикации. Такой вариант токсического действия относится к категории «летального синтеза». Например, дитиофосфонат (ЭГ-20) при метаболизме в печени образует высокотоксичный оксон [Ершов Е. А., Клисенок М. А., 1980]. Фосфамид и дурсбан в результате окислительной десульфурации с участием микросомальных оксигеназ образуют высокотоксичный продукт — ингибитор холинэстеразы [Попов Т. А. и др., 1976]. Целый ряд таких фактов позволил некоторым авторам усомниться в целесообразности функционирования микросомальных монооксигеназ как аппарата детоксикации. На основании возможности образования в процессе биотрансформации ядов высокотоксичных промежуточных продуктов высказывались соображения о нецелесообраз-

ности использования только термина „детоксикация“, а предполагалось на равных правах пользоваться и термином „токсификация“ [Mulder G., 1979]. Подобные высказывания основаны на неверных представлениях о системе детоксикации, включающей в себя не только механизмы первой фазы биотрансформации, в результате которой образуются реакционноспособные метаболиты различной токсичности, радикалы и перекисные соединения, но и механизмы второй фазы, объединяющие реакции конъюгации и антирадикальную и антиперекисную защиту. Как бы ни был токсичен продукт, образующийся в первой фазе метаболизма липофильных ксенобиотиков или при действии соответствующих ферментов на водорастворимые соединения, в последующих реакциях биотрансформации он обезвреживается и интоксикация не развивается. В первом разделе нашей работы содержатся многочисленные примеры, иллюстрирующие это положение. Однако в случае превышения определенных уровней воздействия химических веществ, когда реакции второй фазы оказываются истощенными и не успевают обеспечивать устранения образующихся метаболитов, последние накапливаются и, в зависимости от своей токсичности, определяют картину отравления. Накопление промежуточных продуктов превращения ядов, обладающих более высокой токсичностью, нежели исходное соединение, позволяет говорить о «летальном синтезе».

Можно привести ряд примеров летальных синтезов: образование токсичной фторлимонной кислоты из фторацетата; накопление формальдегида и муравьиной кислоты при окислительном превращении метанола; образование токсичных продуктов биотрансформации этиленгликоля.

Исследование роли «летального синтеза» в механизмах токсичности открывает возможности поиска эффективных лекарственных средств профилактики и лечения отравления ядами, при биотрансформации которых образуются высокотоксичные соединения.

Нарушения процессов синтеза белка

Синтез белка связан с функционированием ядерного аппарата, с процессами, протекающими в цитозоле и на рибосомах эндоплазматического ретикулаума клеток. В ядре осуществляется первый этап синтеза белка — транскрипция — ДНК-зависимый синтез мРНК, катализируемый РНК-полимеразами. Вновь синтезированная мРНК совершает сложную миграцию от места своего образования через нуклеоплазму, ядерную мембрану и часть цитоплазмы к рибосомам. На рибосомах начинается второй этап синтеза белка — трансляция, т. е. перевод нуклеотидных кодовых обозначений последовательностей аминокислот в реальную структуру синтезируемого полипептида. Процесс трансляции условно можно разделить на два подэтапа: активирование аминокислот и собственно трансляция. Активация аминокислот осуществляется при

• взаимодействии их с макроэргическим соединением — аденозинтрифосфорной кислотой. Эти реакции катализируют соответствующие аминоацил-РНК-синтетазы. В результате образуется аминоацил-РНК, освобождаются пирофосфат и АМФ. Таким образом, активированная кислота, присоединившаяся к концевому 3'-ОН-гидроксилу адениловой кислоты транспортной РНК, доставляется к рибосомам. Собственно трансляция разделяется на стадии инициации, элонгации и терминации. В стадии инициации инициаторная аминоацил-тРНК, которой является, по крайней мере у прокариот, формил-метионил-тРНК, определяет выключение N-концевого остатка аминокислоты и тем самым дает начало трансляции. Для стадии элонгации, помимо набора соответствующих аминоацил-тРНК, необходимо наличие гуанозинтрифосфата, энергия гидролиза которого необходима для сближения аминоацил-тРНК, расположенной на аминоацильном центре рибосомы, с формил-метионил-тРНК, находящейся на пептидильном центре субчастицы. В стадии терминации происходит разрыв сложноэфирной связи между синтезированным полипептидом и тРНК. Вновь синтезированная белковая молекула отделяется от рибосомы, освобождаются тРНК и мРНК. Затем тРНК взаимодействует с новыми аминокислотами для последующих синтезов, а мРНК подвергается распаду до свободных рибонуклеотидов, из которых под воздействием РНК-полимераз синтезируется в процессе транскрипции новая мРНК. В стадии терминации, так же как в стадии элонгации, принимает участие макроэрг гуанозинтрифосфат [Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф., 1982]. Эта сугубо приближительная схема синтеза белка позволяет классифицировать яды в зависимости от точки приложения их действия. Все химические вещества, влияющие на синтез белка, могут быть разделены на 2 группы.

Первая группа объединяет химические вещества, оказывающие опосредованное влияние на синтез белка через изменение процессов биоэнергетики, гормонального статуса, проницаемости биомембраны и т. д. В механизме их токсического действия нарушение синтеза белка является вторичным, сопутствующим явлением, осложняющим, но не определяющим развитие интоксикации.

Вторая группа включает в себя соединения, являющиеся непосредственно ингибиторами белкового синтеза и вмешивающиеся либо в процессы транскрипции, либо в процессы трансляции.

К числу ядов, оказывающих косвенное влияние на синтез белка, относятся хлорированные углеводороды. В подробной сводке по этому вопросу А. de Bruin (1976) привел сведения о конкретных соединениях этого класса, оказывающих влияние на синтез белка. Так, тетрахлоралканы тормозят включение радиометионина в сывороточные белки и белки печени, угнетают включение лизина в молекулы белков. Данная группа соединений относится к числу индукторов микросомальных монооксигеназ. Усиление под влиянием этих ядов процессов микросомального окисления сопровож-

дается усилением катаболизма эндогенных стероидов и приво-
к изменению гормонального статуса организма. В то же вре-
гормональные влияния (особенно стероидные гормоны) игра-
ущественную роль в регуляции белкового синтеза. Возможен
другой механизм косвенного влияния индукторов микросомаль-
го окисления на синтез белка (подробные сведения о влиянии
индукторов ОСФ на синтез белка см. в работе В. В. Ляховича
и И. Б. Цырлова, 1981). В процессе метаболизма ксенобиотиков
генерируются активные радикалы и перекиси, взаимодействующие
с фосфолипидами мембран эндоплазматического ретикулума и
при определенных условиях повреждающие их, что и ведет к нару-
шению синтеза белка. Так, при ингаляции дихлорэтана мышам
в концентрациях 5000 частей на 1 млн параллельно регистриро-
валось торможение включения лейцина в белки печени и поврежде-
ние полирибосомальных структур гепатоцитов. При интоксикации
1,2-диметилгидразином нарушения синтеза белка коррелировали
с повреждениями рибосомальной системы, с развитием дислока-
ции и дисагрегации полисом печени. Существуют наблюдения и
о нарушениях под влиянием химических веществ синтеза белка
в легких. При силикозе в легких тормозится синтез макрофагаль-
ного белка. При хроническом бериллиозе нарушаются процессы
включения аминокислот в белки легких. Озон при двухнедельном
воздействии на кроликов в концентрациях, не вызывающих раз-
витие отека легких, тормозил включение ^{14}C -лейцина в молекулы
белков. В кишечнике кроликов под воздействием свинца угнета-
ется использование меченого по сере метионина для синтеза
белка. Включение метионина в белки плазмы подавляется при
отравлениях ртутьорганическими соединениями. Интересным
примером косвенного влияния химических веществ на синтез
белка является действие холинолитических и холиномиметических
препаратов на транскрипцию как первый этап реализации гене-
тической информации [Долго-Сабуров В. Б., 1982].

Наибольший интерес представляет рассмотрение механизмов
токсического действия второй группы химических веществ, оказы-
вающих непосредственное влияние на определенные стадии син-
теза белка. Для этих соединений характерна высокая степень изби-
рательности в нарушении той или иной стадии синтеза белка.
Подробный анализ механизмов действия этой группы веществ
содержится в монографии И. П. Ашмарина и Л. А. Ключарева
(1975).

Нарушение процессов транскрипции. Значительная часть ядов
нарушает процессы транскрипции, повреждая матрицу. Эти аген-
ты воздействуют на ДНК, нарушают ковалентные связи между
нуклеотидами и модифицируют их функциональные группы,
образуя с ними комплексы, вызывают выпадение или разрушение
определенных участков цепи. Повреждения матричных свойств
ДНК вызывают алкилирующие соединения. Среди этих соединений
встречаются вещества, обладающие выраженной мутагенной и

цитостати-
ны — нитр-
зины, диаз-
ные тимин-
как следст-
кетоны —
тают синте-
ДНК угнет-
ромицинам
Подроб-
вырабатыв-
что афлато-
пропорцион-
го при взаи-
модействие
ных или из

Матрич-
ских соедин-
распростра-
вин), 3,6-би-
метилакрид-
хлорид (ак-
матричные с-
между основ-
синтез мРН

Большая
ции и биоси-
странские в-
миции D. Э-
ДНК, препят-
вает таким
действуют м-
антрамицин-
интеркаляци-

Следующ-
путем угнете-
ний токсич-
пептиды — а-
Amanita. Ам-
ную РНК-по-
в клетке. Во-
ственно с по-
Активность Р-
ваний нуклео-
трифосфатсв-
кого рода со-
формицин (п-
С подавление

цитостатической активностью. К их числу относятся супермутагены — нитрозопроизводные мочевины и уретана, бисдиоксипиперазины, диазокетоны. Так, 1,2-бисдиазоацетилэтан тормозит включение тимина в ДНК, что приводит к угнетению синтеза ДНК и, как следствие этого, к подавлению синтеза белка. Другие диазокетоны — 1,4-бисдиазоацетилбутан и диазоацетон — также угнетают синтез и репарацию ДНК [Плучина Л. А. и др., 1972]. Синтез ДНК угнетается также антибиотиками — митомицинами и порфирамицинами, а также эзерином [Долго-Сабуров В. Б. и др., 1980].

Подробно исследовано действие на синтез белка токсинов, вырабатываемых *Aspergillus flavus*, — афлатоксинов. Оказалось, что афлатоксины угнетают синтез белка в срезах печени крыс пропорционально величине спектрального сдвига, регистрируемого при взаимодействии этих веществ с ДНК. По-видимому, взаимодействие афлатоксинов с ДНК приводит к образованию неполных или измененных мРНК.

Матричные свойства ДНК повреждает большой класс химических соединений акридинового ряда. Среди этих веществ наиболее распространены 9-аминоакридин, 3,6-диаминоакридин (профлавин), 3,6-бисдиметиламиноакридин (акридин оранжевый), 2,7-диметилакридин (акридин желтый), 3,6-диамино-N-метилакридин-хлорид (акрифлавин, трипофлавин). Эти соединения нарушают матричные свойства ДНК путем интеркаляции молекул акридинов между основаниями нуклеиновых кислот. В результате снижается синтез мРНК и угнетается биосинтез белка.

Большая группа антибиотиков тормозит процессы транскрипции и биосинтеза белка, блокируя матрицу. Наибольшее распространение в экспериментальных исследованиях получил актиномицин D. Этот антибиотик образует комплексное соединение с ДНК, препятствует функционированию РНК-полимеразы и прерывает таким образом ДНК-зависимый синтез мРНК. Аналогично действуют мирацил D, хромомицин, оливомицин, митрамицин, антрамицин. Способностью взаимодействовать с ДНК по типу интеркаляции обладают производные нафтохинона.

Следующая группа веществ нарушает процессы транскрипции путем угнетения активности РНК-полимеразы. Среди этих соединений токсикологическое значение имеют высокотоксичные октапептиды — аманитины, продуцируемые ядовитыми грибами рода *Amanita*. Аманитины блокируют транскрипцию, ингибируя ядерную РНК-полимеразу, что приводит к подавлению синтеза белка в клетке. Возможно, что аманитины взаимодействуют непосредственно с полимеразой или с комплексом ДНК-РНК-полимераза. Активность РНК-полимеразы тормозится также аналогами оснований нуклеотидов и нуклеозидов, которые блокируют нуклеозид-трифосфатсвязывающий центр этого фермента. В частности, к такого рода соединениям относятся антибиотики шовдомицин и формицин (последний является структурным аналогом аденина). С подавлением активности РНК-полимеразы связан бактерицид-

ный эффект антибиотиков группы рифамицинов. РНК-полимераза может ингибироваться полианионами и ненуклеотидной природой. Примером таких соединений могут служить полиэтиленсульфат и гепарин, которые в определенных условиях способны тормозить ДНК-зависимый синтез РНК и биосинтез белка. Механизм действия некоторых гербицидов — диносеба и оксинила, по-видимому, связан со способностью этих соединений тормозить активность РНК-полимеразы [Ашмарин И. П., Ключарев Л. А., 1975].

Нарушение процессов трансляции. Токсические вещества, нарушающие трансляцию, делятся на группы, в зависимости от той стадии, на которой они вмешиваются в этот процесс. В группу соединений, действующих на стадии инициации процесса трансляции, входят трихотеценовые токсины грибов — веррукарин А, ниваленол, токсин Т-2 [Cundliffe E. et al., 1974], алифатические альдегиды — дигидроксимасляный и метилглиоксаль, синтетические полианионы — поливинилсульфат, полидекстрансульфат, 2-(4-метил-2,6-динитроанилин)-N-метилпропионамид — МДМП [Week D., Baxter R., 1972]. Все эти соединения тем или иным способом препятствуют развитию инициации. Так, алифатические альдегиды блокируют прикрепление мРНК к рибосомам. Поливинилсульфат связывается с рибосомами в участке, где прикрепляется мРНК, а МДМП блокирует взаимодействие рибосомальных субъединиц.

К веществам, угнетающим инициацию, относятся тетрациклины, стрептомицин, неомицин и некоторые другие антибиотики, нарушающие связывание аминоацил-тРНК с рибосомой и действующие затем на стадии элонгации. В группу веществ, нарушающих процесс трансляции на стадии элонгации, входят также антибиотики пуромицин, хлорамфеникол, линкомицин. Образование пептидной связи в стадии элонгации блокируется эритромицином и олеандомицином. К этой же группе веществ относится дифтерийный токсин, который в клетках эукариот нарушает транслокацию, действуя на вне ribосомальный фактор ЕФ-Т2. К ингибиторам синтеза белка, действующим на стадии элонгации процесса трансляции, относятся также циклогексимид и его производные. Эти антибиотики блокируют транслокацию пептидил-тРНК. Примером веществ, действующих в стадии терминации, служит тенуазоновая кислота, подавляющая отделение новообразованных белков от рибосом. Процессы трансляции угнетаются также фенантроновыми алкалоидами — тилофорином, тилокребрином и криптоплеврином [Pestka S. et al., 1972].

В заключение этого раздела следует остановиться на группе веществ, угнетающих синтез белка путем подавления процессов активирования аминокислот и угнетения активности аминоацил-тРНК-синтетаз. К этим веществам в первую очередь относятся синтетические аналоги природных аминокислот. В их число входят 5-метилтриптофан, 2-метилгистидин, метилгомоцистеин, цис-фторпролин, фторфенилаланин, этионин (аналог метионина),

канавани
вещества
за счет
ацилсинт
вания ам
ния АТФ

Нарушения

Нарушения
нообразны
гическим
процессы
турно-мета
хондрий л
ствляющие
тельной це
энергии. В
цитохромы
геназа, де
Между кри
цикла трик
окисления
ского окисл
и морфоло
определяют
действия з
дыхания —
гих соедине
хондриально
ные процесс
низме. Дых
окисление та
глутаровая,
два сопряже
к молекулам
второй связа
коферментов
АТФ. Дыхате
тов, каждый
цепи. Общая
имеет следую

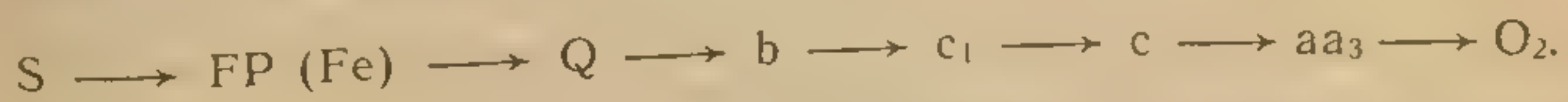
S → FP (F

Стрелки указ
эквивалентов
латинскими б

канаванин (аналог аргинина), циклогексеналаланин и др. Эти вещества тормозят включение в белки природных аминокислот за счет конкурентного ингибирования соответствующих аминокислот ацилсинтетаз. Торможение активирования аминокислот и образования аминокислот-мРНК возможно также при снижении содержания АТФ в результате нарушения процессов биоэнергетики.

Нарушения биоэнергетических процессов

Нарушения биоэнергетических процессов под воздействием разнообразных химических веществ являются еще одним общепатологическим механизмом реализации токсических эффектов. Эти процессы преимущественно связаны с митохондриальным структурно-метаболическим комплексом. Во внутренней мембране митохондрий локализованы основные ферментные комплексы, осуществляющие окисление субстратов, перенос электронов по дыхательной цепи и сопряженный с ним механизм аккумуляции энергии. В состав этих ферментных комплексов входят убихинон, цитохромы b , c_1 , c , a , a_3 , аденозинтрифосфатаза, сукцинатдегидрогеназа, дегидрогеназы α -кислот, β -оксибутиратдегидрогеназа и др. Между кристами в матрице митохондрий локализованы ферменты цикла трикарбоновых кислот, глутаматдегидрогеназа, ферменты окисления жирных кислот. Универсальный характер биологического окисления и фосфорилирования, единство функциональной и морфологической организации этих процессов у эукариот определяют принципиальную общность механизмов токсического действия значительной группы ядов — ингибиторов тканевого дыхания — цианидов, нитрилов, азидов, сероводорода и ряда других соединений. Эти вещества нарушают функционирование митохондриальной электротранспортной цепи и прерывают окислительные процессы, служащие основным источником энергии в организме. Дыхательная система митохондрий, осуществляющая окисление таких субстратов, как сукцинат, малат, НАД \cdot H, α -кетоглutarовая, щавелевоуксусная и фумаровая кислоты, включает два сопряженных процесса. Первый связан с переносом электронов к молекулам коферментов, приводящим к их восстановлению; второй связан с последующим реокислением восстановленных коферментов путем переноса электронов к кислороду и синтезом АТФ. Дыхательная система митохондрий содержит ряд компонентов, каждый из которых восстанавливает последующий по ходу цепи. Общая схема митохондриальной системы млекопитающих имеет следующий вид [Диксон М., Уэбб Э., 1982]:



Стрелки указывают направление перехода восстановительных эквивалентов от одного компонента системы к другому. Малыми латинскими буквами обозначены цитохромы; S — субстрат,

FR (Fe) — флавопротеид, специфичный к определенному субстрату и связанный с негемовым железом, Q — убихинон, переносчик электронов только цитохромом аа₃ (цитохром аа₃ даза) способен непосредственно переносить электроны на кислород, выполняя роль «терминальной» оксидазы дыхательной цепи митохондрий. Через это звено должны пройти электроны, высвобождаемые при окислении самых различных органических веществ, используемых в митохондриях для генерации энергии. Именно это звено и блокируется цианидами, подавляющими активность цитохромоксидазы и тем самым вызывающими остановку аэробных окислительных процессов и гибель организма.

Нарушение функционирования дыхательной цепи митохондрий возможно и в других ее звеньях. Так, инсектицид ротенон ингибирует НАД·Н-дегидрогеназу; барбитураты нарушают процессы восстановления убихинона; пирицидин А и нордигидрогваяретовая кислота предотвращают восстановление цитохромов; теноилтрифторацетон тормозит восстановление цитохрома b суццинатом, а точка приложения действия антимицина А находится между цитохромом с и цитохромом b [White A. et al., 1981]. Однако наибольшим интересом для токсикологии имеет ингибирование цианидами цитохромоксидазы. Цитохромоксидаза (1.9.3.1), или цитохром аа₃, содержится во внутренней мембране митохондрий. Если принять за 100 максимальную активность этого фермента, то по органам млекопитающих она распределяется следующим образом: сердце — 100, печень — 22, почки — 16, селезенка — 8, мозг — 4, мышцы — 3. В ее состав входят два атома меди и две гемовые группы — «гем а» и «гем а₃», — различающиеся по скорости реакции окисления и восстановления, по спектральным характеристикам и по взаимодействию с ингибиторами. Апофермент цитохромоксидазы содержит шесть белковых субъединиц с молекулярными массами, соответственно равными 40 000, 22 500, 15 000, 11 200, 9800, 7300 [Dixon M., Webb E., 1982].

Цитохромоксидаза во внутренней мембране митохондрии располагается асимметрично, образуя мостик между двумя ее сторонами. Нижняя поверхность внутренней мембраны, обозначаемая как М-сторона, находится в контакте с матриксом или внутренней областью митохондрий. На этой стороне внутренней мембраны локализованы гем а₃ и третья субъединица апофермента. Верхняя сторона внутренней мембраны, обозначаемая как С-сторона, контактирует с пространством, расположенным между внутренней и внешней мембранами, откуда восстановленный цитохром с гем а и три субъединицы (II, V, VI) апофермента. В центре внутренней мембраны находятся I и IV белковые субъединицы цитохромоксидазы и, по-видимому, атомы меди. В ходе окислительно-восстановительной реакции восстановительные эквиваленты, вероятно, переходят от С-стороны к М-стороне через расположенные в центре мембраны белковые субъединицы цитохромокси-

дазы. С
восстан
молекул
эквивал
и двух
взаимо
препятст
тельное
действую
дователь
реагирует
нормальн
альной си
оксидазу
препятств
ных компо
энергии, а
Цианид
оксидазы.
токсический
гипербари
нениями [С
Функцио
сопряжено
молекулы Н
сопряжено с
по пути прод
хондриально
и фосфорили
фосфорилиро
от НАД·Н к
цитохром b в
образуется на
цитохрома аа
фосфорилиров
потенциал ион
гласно наиболее
зов Т. Т., Корс
при дыхании о
обратимой ре

АДФ + Ф АТФ
ней стороне мем
образования АТ
будет быстро уд
водорода снаруж
внешнюю среду с

дазы. Окисленная форма цитохромоксидазы восстанавливается восстановленной формой цитохрома с. Для восстановления одной молекулы цитохромоксидазы требуется четыре восстановительных эквивалента. При этом происходит восстановление обоих гемов и двух атомов меди. Цианиды, так же как и окись углерода, взаимодействуют с железом гема аз. Блокирование этого гема препятствует не только его окислению, но и прекращает окислительное превращение гема а, с которым ингибиторы не взаимодействуют. Гемы а и аз в дыхательной цепи функционируют последовательно. Цитохром с реагирует с гемом а, с кислородом же реагирует гем аз. Выключение ингибиторами гема аз препятствует нормальному функционированию всей дыхательной митохондриальной системы. Таким образом, цианиды, ингибируя цитохромоксидазу путем взаимодействия с трехвалентным железом гема аз, препятствуют окислению молекулярным кислородом всех остальных компонентов цепи, нарушая, в конечном итоге, генерацию энергии, аккумулированной в АТФ.

Цианиды относятся к числу обратимых ингибиторов цитохромоксидазы. При увеличении напряжения кислорода в тканях их токсический эффект ослабевает. На этом основано использование гипербарической оксигенации при отравлениях цианистыми соединениями [Оксигенобаротерапия..., 1974].

Функционирование митохондриальной дыхательной цепи сопряжено с окислительным фосфорилированием. Окисление молекулы НАД·Н одним атомом кислорода в митохондриях сопряжено с образованием трех молекул АТФ. Установлено, что по пути продвижения электронов от НАД·Н к кислороду по митохондриальной цепи существуют три пункта сопряжения дыхания и фосфорилирования. Так, одна молекула АТФ образуется при фосфорилировании АДФ во время продвижения пары электронов от НАД·Н к убихинону. Вторая молекула АТФ образуется, когда цитохром b восстанавливает цитохром с, и третья молекула АТФ образуется на терминальном участке, когда происходит окисление цитохрома ааз молекулярным кислородом. Процессы дыхания и фосфорилирования связаны между собой через электрохимический потенциал ионов водорода на митохондриальной мембране. Согласно наиболее обоснованной химиосмотической гипотезе [Берегов Т. Т., Коровкин Б. Ф., 1982], генерация АТФ в митохондриях при дыхании обусловлена сдвигом в сторону образования АТФ, при дыхании обусловлена сдвигом в сторону образования АТФ, обратимой реакции, катализируемой аденозинтрифосфатазой

$$\text{АДФ} + \text{Ф} \xrightarrow{\text{АТФаза}} \text{АТФ} + \text{H}_2\text{O}.$$
 АТФаза локализована на внутрен-

ней стороне мембраны митохондрий. Она катализирует реакцию образования АТФ лишь при условии, что образующаяся вода будет быстро удаляться. Наличие градиента концентрации ионов водорода снаружи мембраны обуславливает выход ионов OH^- во внешнюю среду с образованием воды. Другими словами, тканевое

дыхание заряжает митохондриальную мембрану, а фосфорилирование разряжает ее, используя энергию мембранного потенциала для синтеза АТФ.

Цианиды и другие яды, действующие сходным образом, блокируют транспорт электронов по дыхательной цепи митохондрии и тем самым, нарушая процесс дыхания, прерывают образование столь необходимого для жизнедеятельности организма макроэргического соединения — аденозинтрифосфорной кислоты.

Нарушение окислительного фосфорилирования может произойти и при сохранении дыхания. Существует большая группа так называемых «разобщающих» ядов, которые, не влияя на дыхание или даже стимулируя его, нарушают процесс фосфорилирования. При отравлениях такими ядами дыхание не сопровождается образованием аденозинтрифосфата и, по сути дела, «работает вхолостую». Конечный результат то же, что и при действии ядов, прерывающих дыхание, — прекращение генерации макроэргического соединения АТФ. В основе фермента «разобщения» лежит, по-видимому, нарушение пространственных соотношений процессов дыхания и фосфорилирования за счет повреждения целостности митохондриальных мембран. Типичными ядами, разобщающими дыхание и фосфорилирование, являются 2,4-динитрофенол, 2,4-динитро-6-метилфенол, пентахлорфенол, нитроортокрезол, динитробутилфенол, гексахлорфенол, хлорированные бифенилы, 2,6-дихлор-4-нитроанилин, фенилгидразин и его производные, антибиотик грамицидин, сероуглерод, хлоропрен, фунгициды — фолпет, фентил, каптан, трифенилметан, целый ряд других фунгицидов, овоцидов и моллюскоцидов [de Bruin A., 1976]. Нарушение биоэнергетических механизмов путем разобщения дыхания и фосфорилирования является весьма распространенным путем реализации токсических эффектов. Последние годы появляются все новые и новые сведения о нарушениях окислительного фосфорилирования при интоксикациях. Так, опубликованы данные о большой группе химических веществ, разобщающих дыхание и фосфорилирование, из числа алкильных производных пиридинкарбонилдитиокарбазатов [Kim K., Hansch C., 1979]. 27 алкильных производных пиридинкарбонилдитиокарбазатов и 7 производных дитиокарбазатов разобщали окислительное фосфорилирование. Разобщающая способность тесно коррелировала с гидрофобностью заместителей.

Нарушение окислительного фосфорилирования зарегистрировано при действии фосфорорганических соединений [Ротенберг Ю. С., 1980], в том числе хлорофоса [Гулямов М. Д. и др., 1980]. Метафос вызывал изменения структурно-функциональной организации митохондриальных мембран [Шабарчик Е. И. и др., 1979]. Анализ механизма действия фосфорорганических соединений на митохондриальные мембраны показал, что под воздействием этих ядов происходит торможение фосфолипазы С и возрастает содержание фосфолипидов [Долго-Сабуров В. Б., Палка-

нова М. С.
соотношен
причин их
щей к нар

Анали
ских механ
позволяет
ющими ды
окислитель
существует о
рование ми
са опосред
к ядам, по
изолирован
действие во
дыхание и
хлорпроизв
пропиленхл
форорганич
химическом
лирования
может быть
сведения о д
ние митохон
тенбергом (
ческих веще
нений — эпи
ды кобальта
и подавлени
кислвинец,
окислы азот
потребление
тоглутарат)
веществ дей
мембраны. П
устойчивост
вестно, что
устойчивы м
мембраны ли

Повреждения ли
и нарушения пр

Лизосомы бы
ные структур
эритроцитов.
обеспечиваю
деляет биоло

нова М. С., 1982]. Наступающее вследствие этого нарушение соотношения компонентов мембран, возможно, является одной из причин их структурно-функциональной дезорганизации, приводящей к нарушению окислительного фосфорилирования.

Анализ литературных данных о нарушениях биоэнергетических механизмов при токсическом действии химических веществ позволяет заключить, что наряду с ядами, избирательно повреждающими дыхание (например, цианиды, азид, сероводород) или окислительное фосфорилирование (например, нитрофенолы), существует обширная группа соединений, нарушающих функционирование митохондриального структурно-метаболического комплекса опосредованно. В первую очередь это положение относится к ядам, повреждающим биологические мембраны. В опытах с изолированными митохондриями Ю. С. Ротенберг исследовал действие восьмидесяти разнообразных химических соединений на дыхание и фосфорилирование. В число этих соединений входили хлорпроизводные пропионовой кислоты, производные малеимида, пропиленхлоргидрин, многочисленные оловоорганические и фосфорорганические соединения. Все они, несмотря на различия в химическом строении, вызывали нарушения дыхания и фосфорилирования изолированных митохондрий. Список таких веществ может быть пополнен. В монографии А. de Vguin (1976) обобщены сведения о действии разнообразных химических веществ на дыхание митохондрий. Аналогичная работа была проведена Ю. С. Ротенбергом (1980), исследовавшим действие промышленных токсических веществ на биоэнергетические процессы. Среди этих соединений — эпихлоргидрин, угнетающий дыхание ткани почек, хлориды кобальта и магния, вызывающие дезорганизацию митохондрий и подавление их дыхания, метилстирол, метилметакрилат, триалкилсвинец, фторорганические соединения, СО, нитроалкены, окислы азота, малеимида, сернистый газ, гидразин, снижающий потребление кислорода в митохондриях печени (субстрат — α -кетоглутарат) и целый ряд других соединений. Большинство этих веществ действует опосредованно, повреждая митохондриальные мембраны. При этом существенную роль играет и неодинаковая устойчивость биомембран к действию токсических веществ. Известно, что по отношению к органическим перекисям наиболее устойчивы мембраны митохондрий, а наиболее чувствительны мембраны лизосом [Desai S. et al., 1964].

Повреждения лизосом и нарушения процессов катаболизма

Лизосомы были открыты в начале 50-х годов. Эти внутриклеточные структуры обнаружены во всех клетках млекопитающих, кроме эритроцитов. В лизосомах содержится большая группа ферментов, обеспечивающих процессы катаболизма, что, по-видимому, и определяет биологическое значение этих органелл.

Их роль в физиологии и патологии клетки до конца не выяснена. Установлено участие лизосом в ряде универсальных процессов — в клеточном питании, эмбриональном и постнатальном развитии, во внеклеточном гидролизе биополимеров, в ферментативной очистке клеток от утративших функциональное значение структур и макромолекул, в лизисе микроорганизмов и вирусов [Покровский А. А., Тутельян В. А., 1976], а также во внемикросомальных процессах детоксикации ксенобиотиков [Горизонтов П. Д., Протасова Т. Н., 1981]. Эти функции осуществляются с помощью сложного ферментного аппарата лизосом, содержащих более шестидесяти различных энзимов. Ферменты лизосом обеспечивают катаболизм большинства сложных веществ и биополимеров, встречающихся в организме. Общим свойством этих энзимов является низкое значение рН, оптимальное для их активности. Наиболее подробно изучены протеолитические ферменты лизосом — катепсины А, В, Е, D (3.4.4.2.3) — дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза, фосфолипазы, фосфомоноэстераза, аминопептидазы, β -глюкуронидаза, β -галактозидаза (3.2.1.2.3), лизоцим, β -гликозидазы (3.2.1.2.1), гиалуронидаза (3.2.1.35), арилсульфатазы, β -N-ацетилглюкозаминидаза (3.1.2.30), кислая фосфатаза (3.1.3.2) и ряд других. Под воздействием этих лизосомальных ферментов происходит катаболизм белков, пептидов, нуклеиновых кислот, поли- и олигосахаридов, фосфатидов, фосфолипидов, эфиров холестерина, мукополисахаридов и других соединений.

Лизосомы вовлекаются в такие патологические процессы, как воспаление, некроз, гипоксия, выполняя роль «чистильщиков» в клетке, устраняя патологические продукты обмена, а в ряде тяжелых случаев ликвидируя и саму клетку (аутолиз). В то же время избирательное повреждение лизосом, сопровождающееся выходом лизосомальных ферментов, само по себе может быть причиной патологических процессов. Поэтому производится исследование лизосом при действии различных факторов внешней среды. Наиболее подробно исследовалось действие химических веществ. При этом была обнаружена группа химических соединений, избирательно повреждающих лизосомы. Эти вещества получили название лизосомотропных ядов. Различают три вида лизосомотропизма. Первый характеризуется избирательным накоплением химических веществ в матриксе лизосом, второй — избирательным повреждением лизосомальной мембраны, что приводит к выходу лизосомальных ферментов, усилению процессов гидролиза и гибели клеток. Наконец, третий вид лизосомотропизма характеризует действие специфических ингибиторов лизосомальных ферментов как в мембране, так и в матриксе этих органелл [Покровский А. А., Тутельян В. А., 1976].

Избирательное накопление химических веществ в матриксе лизосом может привести к развитию различного рода эффектов в зависимости от характера воздействующего соединения. В физиологических условиях постоянно происходит проникновение в

лизосомы различных видов биомолекул, например белков, которые под воздействием катепсинов в процессе катаболизма деградируют до аминокислот и поступают в общий аминокислотный пул клетки. В физиологических условиях в лизосомы могут попадать вещества, устойчивые к действию лизосомных ферментов. В этом случае они удаляются из клетки путем регургитации. Чужеродные химические вещества, попадая в лизосомы, могут там концентрироваться в процессе интрализосомального накопления, оставаясь инертными по отношению к ферментам этих органелл. Другие ксенобиотики, проникая в лизосомы, оказывают ингибирующее действие на лизосомальные ферменты, тормозят тем самым процессы катаболизма и приводят к развитию патологического процесса по типу лизосомальных болезней.

Часть ксенобиотиков под воздействием лизосомальных ферментов подвергается биотрансформации до малотоксичных соединений. Наконец, в лизосомы химические вещества могут проникать в связанной форме. Лишь после гидролиза в лизосомах освобождаются активные соединения, действующие либо на лизосомальные ферменты, либо на какие-то другие внутриклеточные структуры. Все лизосомальные соединения, способные накапливаться в лизосомах, разделяются на 3 группы [De Duve C. et al., 1974]. Первая группа объединяет неорганические вещества: железо, свинец, плутоний, торий, кремний, галлий, углерод и др. Вторая группа включает органические микромолекулы — сахароза, маннитол, основные красители, некоторые лекарственные препараты. Третья группа содержит органические макромолекулы — белки, полисахариды, синтетические полимеры — поливинилпирролидон, тритон WR-1339.

Наибольший интерес представляет химический лизосомотропизм, связанный с повреждением лизосомальных мембран и освобождением лизосомальных ферментов с последующим развитием аутофагии и гетерофагии [Крыстев Л. П., 1976].

Нарушение стабильности лизосомальной мембраны зарегистрировано при действии на организм афлатоксинов — токсических метаболитов микроскопических грибов *Aspergillus flavus*. Афлатоксины относятся к числу ингибиторов белкового синтеза. Взаимодействуя с адениновыми, гуаниновыми основаниями ДНК, блокируют ДНК-зависимый синтез мРНК. Однако эти соединения блокируют белкового синтеза, например митоминцины С, не являются столь токсичными и не проявляют канцерогенного действия. Афлатоксины отличаются от других ингибиторов белкового синтеза тем, что способны избирательно повреждать мембраны лизосом, вызывая резкое усиление активности лизосомальных ферментов [Покровский А. А., Крыстев Л. П., 1977]. Предполагается, что активированные лизосомальные гидролазы нарушают структуру ядерной мембраны, вызывают дезорганизацию метаболических процессов, приводящую к повреждению генома клетки и, как следствие, к появлению канцерогенных эффектов.

Повреждение генома может быть либо следствием влияния соматальных дезоксирибонуклеаз, либо следствием влияния афлатоксинов. Возможно, что для проявления канцерогенного действия афлатоксинов одинаково важны оба компонента — взаимодействие их с ДНК и нарушение стабильности мембраны лизосом [Покровский А. А., Крыстев Л. П., 1977].

Помимо афлатоксинов, избирательное повреждение лизосомальных мембран вызывают и другие микотоксины. Так, обнаружен выраженный лизосомотропизм в действии спорофузарина — метаболита, продуцируемого *Fusarium sporotrichiella*. Особенностью токсического действия этого яда является избирательная активация лизосомальных ферментов в кроветворных органах — селезенке и костном мозге.

В настоящее время проведены исследования влияния самых разнообразных химических веществ на лизосомальные мембраны. В их числе — химические канцерогены и коканцерогены, хлорорганические пестициды, фосфорорганические соединения, карбаматы [Покровский А. А., Крыстев Л. П., 1977], производные триазина, нитрозометилмочевина, тиофосфамид, винбластин, 5-фторурацил [Филлов В. А. и др., 1976], кобальт, свинец [Чекунова М. П., 1976], анилин, четыреххлористый углерод [Ахматова М. А. и др., 1982] и мн. др. Характер реакции лизосом на разнообразные химические воздействия далеко не однозначен. Наиболее типичная реакция на действие лизосомотропных веществ, повреждающих мембрану этих органелл, — высвобождение и активация кислых гидролаз. Так, после внутрибрюшинного введения крысам бромбензола в печени происходит повышение активности лизосомальных ферментов — β -глюкуронидазы и N-ацетил- β -глюкозаминидазы [Luoma P., Guzelian P., 1977]. При интоксикации этиленгликолем повреждение лизосом клеток эпителия извитых канальцев почек вызывает появление лизосомальных ферментов в моче. Такая ферментурия служит надежным прогностическим и диагностическим тестом при данной форме интоксикации этиленгликолем [Бубнов А. Д. и др., 1976]. Хроническое воздействие алкоголем вызывает усиление перекисного окисления липидов, повреждение внутриклеточных структур. В данном случае увеличение активности лизосомальных гидролаз и увеличение количества лизосом явилось вторичной реакцией, обусловленной необходимостью освобождения клетки путем аутофагоцитоза от поврежденных этанолом внутриклеточных структур и макромолекул [Тутельян В. А. и др., 1982].

Реакция лизосом в ответ на взаимодействие химических веществ зависит в определенной мере и от стабильности мембраны этих внутриклеточных структур. В регуляции стабильности лизосомальных мембран участвуют циклические нуклеотиды. При этом цАМФ и цГМФ оказывают противоположное влияние на мембраны лизосом. цГМФ вызывает лабильзацию лизосомальной мембраны и способствует высвобождению лизосомальных ферментов. цАМФ,

напротив, стабилизирует мембрану лизосом. Такой же стабилизирующий эффект оказывают факторы, увеличивающие скорость синтеза цАМФ либо тормозящие распад этого циклического мононуклеотида. Так действуют простагландины Е и Е₁, а также ингибиторы фосфодиэстераз [Коровкин Б. Ф., 1982].

Анализ литературных данных о действии химических веществ на лизосомы позволяет заключить, что ведущее значение для реализации токсических эффектов имеют повреждение лизосомальной мембраны и высвобождение кислых гидролаз. В этом случае к развитию патологического процесса приводит, с одной стороны, нарушение нормальных физиологических функций лизосом, в первую очередь нарушение процессов катаболизма белков и других биополимеров, а с другой стороны, высвобождение лизосомальных ферментов, вызывающих дезорганизацию внутриклеточного метаболизма. Следовательно, лизосомотропные эффекты химических веществ можно рассматривать как частные случаи биомембранотоксического действия ядов.

Мембранотоксическое действие химических веществ

Биологические мембраны относятся к числу главных структурных элементов клетки, ответственных за ее целостность и гетерогенность. Биологические мембраны осуществляют регуляцию метаболизма посредством «компартиментализации», путем объединения групп энзимов в единые ферментные ансамбли и через системы сопряженного переноса ионов. Несмотря на определенные функциональные различия, все биологические мембраны животных клеток построены по единому плану и представляют собой белковофосфолипидные комплексы, имеющие мозаичную структуру, в которой молекулы структурного белка погружены в липидную мембрану. Химические вещества повреждают биологические мембраны, взаимодействуя с составляющими их компонентами. Активные формы кислорода, перекись водорода, органические перекиси и другие окислители, взаимодействуя с липидами биомембран, образуют перекиси липидов, что сопровождается структурными изменениями и приводит к нарушению проницаемости. Известны химические вещества, способные повреждать структуру биомембран за счет связывания входящего в их состав холестерина. Типичные мембранотоксины — яды змей — содержат в своем составе ферменты, обладающие фосфолипазной активностью. Под воздействием этих ядов повреждение биомембран наступает вследствие фосфолипазного эффекта, в результате которого происходят дезорганизация и разрушение основной жидкокристаллической структуры мембран [Покровский А. А., 1976]. Повреждение биомембран может наступить и в том случае, когда под воздействием химических веществ активируются или ингибируются эндогенные фосфолипазы. На схеме 30 представлена классификация мембранотоксинов, разработанная А. А. Покровским и В. А. Ту-

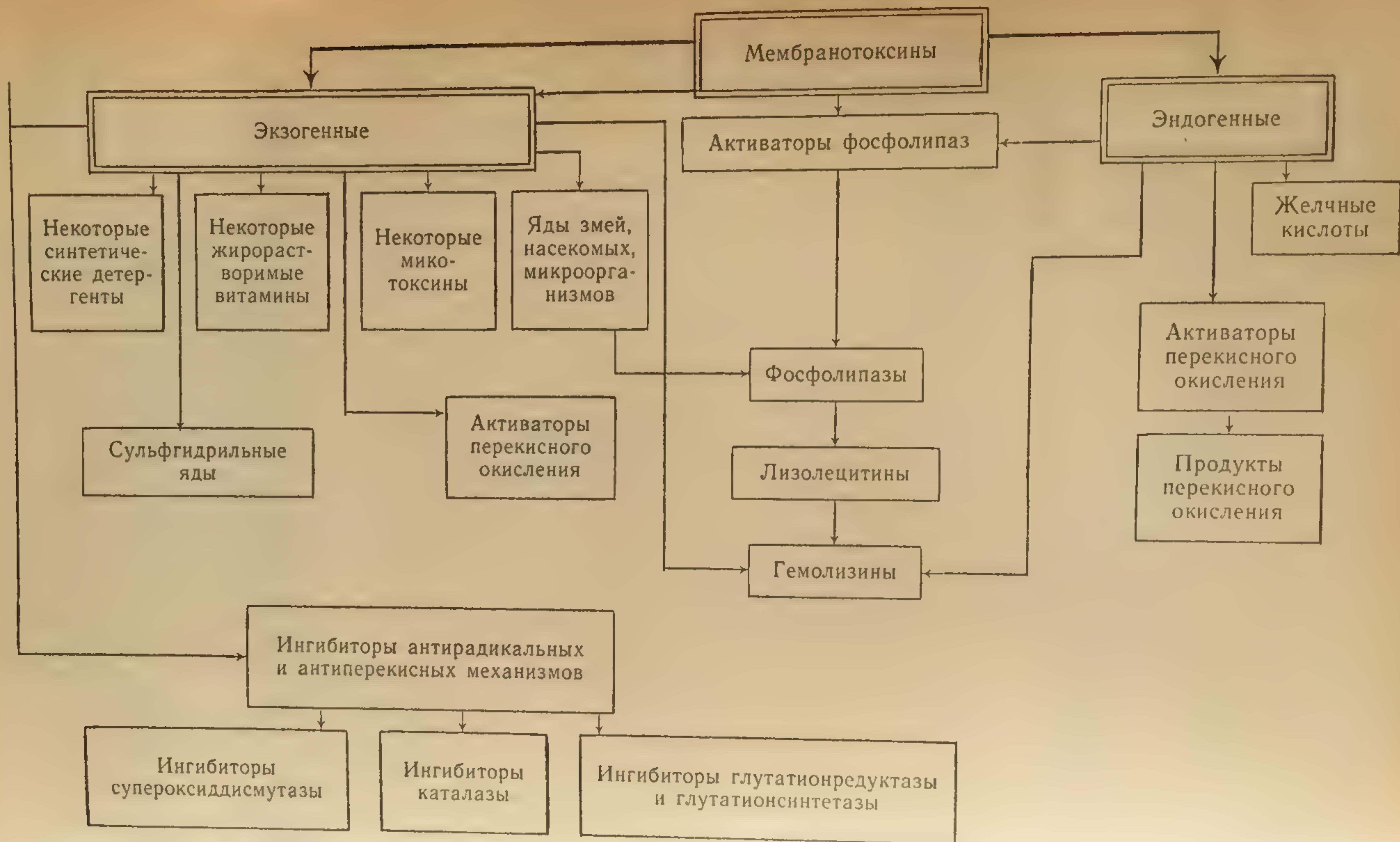


Схема 30. Классификация мембранотоксинов.

главном
схему мы
ры уточни
ния, связан
тами несл
кологиче
последние
механизма
бранотокси
А. А. Тут
В. А. Тут
представит
схемы осно
последств
биологичес
химический
(схема 31)
ют определ
токсинам
обладающ
мембранот
ствие котор
резкой декс
зации фер
и послед
клетки [П
Тутельян В
представля
разным до
что повре
бран сопр
рушением
пряженно
нов. Вряд
ной причин
ки являю
проникаем
оболочки
поступлен
нов калыц
1981]. В э
бель клетк
вия мембра
ступает не
только от
тализации
стем, скол
ния ионно

тетьяном (1976). В эту схему мы внесли некоторые уточнения и дополнения, связанные с результатами исследований токсикологии ксенобиотиков в последние годы. Анализ механизма действия мембранотоксинов позволил А. А. Покровскому и В. А. Тутельяну (1976) представить также в виде схемы основные варианты последствий повреждения биологических мембран химическими веществами (схема 31). Эти авторы дают определение мембранотоксинам как веществам, обладающим выраженной мембранотропностью, действие которых приводит к резкой декомпартментализации ферментных систем и последующей гибели клетки [Покровский А. А., Тутельян В. А., 1976]. Нам представляется целесообразным добавить к этому, что повреждение биомембран сопровождается нарушением процессов сопряженного переноса ионов. В ряде случаев конечной причиной гибели клетки являются нарушение проницаемости клеточной оболочки и интенсивное поступление в клетку ионов кальция [Farber J., 1981]. В этом случае гибель клетки от воздействия мембранотоксинов наступает не только и не столько от декомпартментализации ферментных систем, сколько от нарушения ионного равновесия.

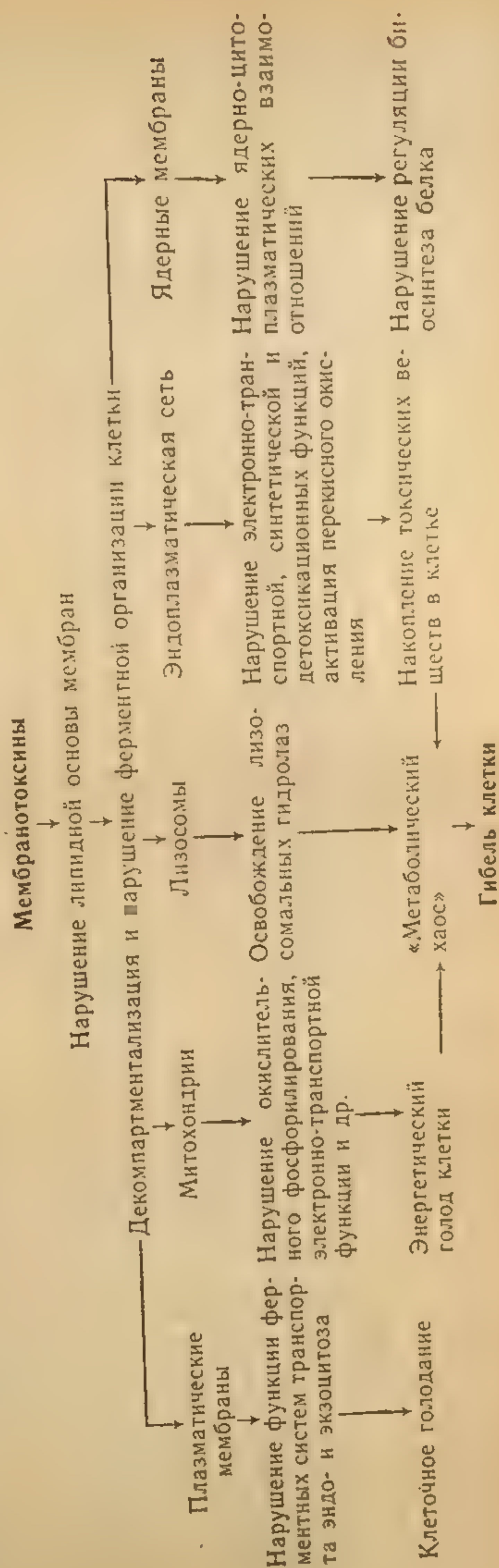


Схема 31. Механизм действия мембранотоксинов.

тельяном (1976). В эту схему мы внесли некоторые уточнения и дополнения, связанные с результатами исследований токсикологии ксенобиотиков в последние годы. Анализ механизма действия мембранотоксинов позволил А. А. Покровскому и В. А. Тутельяну (1976) представить также в виде схемы основные варианты последствий повреждения биологических мембран химическими веществами (схема 31). Эти авторы дают определение мембранотоксинам как веществам, обладающим выраженной мембранотропностью, действие которых приводит к резкой декомпартментализации ферментных систем и последующей гибели клетки [Покровский А. А., Тутельян В. А., 1976]. Нам представляется целесообразным добавить к этому, разным добавив к тому, что повреждение биомембран сопровождается нарушением процессов сопряженного переноса ионов. В ряде случаев конечной причиной гибели клетки являются нарушения проницаемости клеточной оболочки и интенсивное поступление в клетку ионов кальция [Farber J., 1981]. В этом случае гибель клетки от воздействия мембранотоксинов наступает не только и не столько от декомпартментализации ферментных систем, сколько от нарушения ионного равновесия.

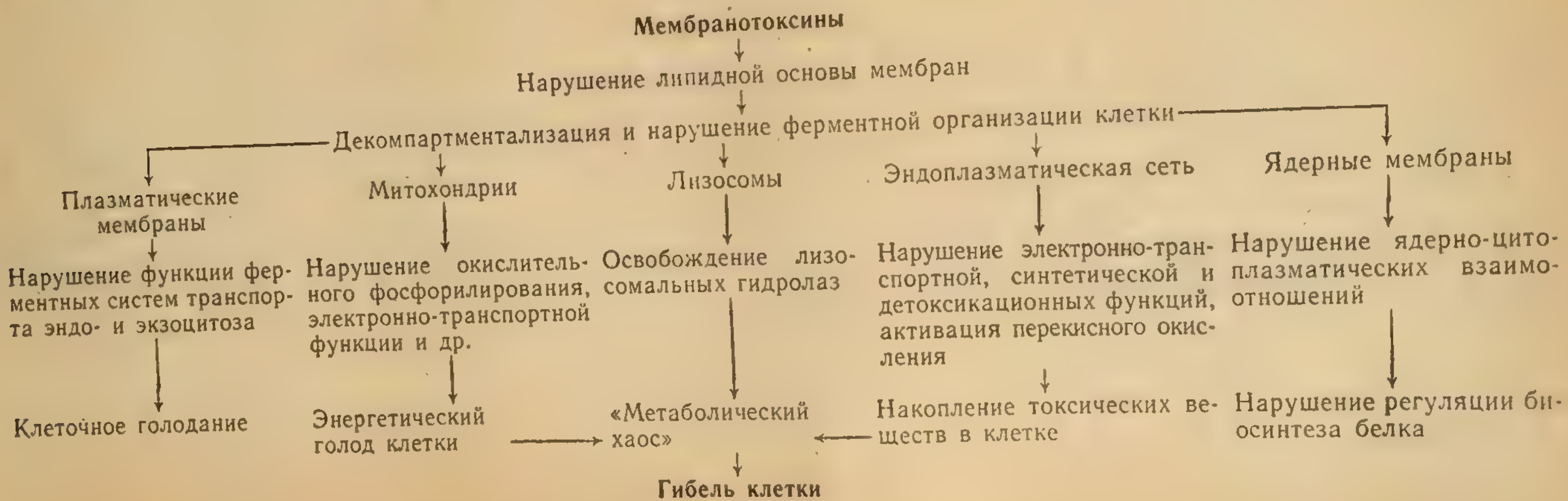


Схема 31. Механизм действия мембранотоксинов.

Следовательно, к мембранотоксинам можно отнести вещества, обладающие выраженной мембранотропностью, действие которых приводит к резкой декомпартментализации ферментных систем, нарушению сопряженного переноса ионов и последующей гибели клетки.

Сходство строения и однотипность реакций биомембран на химические воздействия позволила нам предположить возможность прогнозирования функционального состояния различных биологических мембран по результатам исследования какого-либо одного их вида. Для проверки этого предположения в совместных с коллективом проф. Н. В. Саватеева опытах мы провели сравнительную оценку состояния мембран эритроцитов и лизосом клеток печени при воздействии на белых крыс четыреххлористого углерода и анилина [Ахматова М. А. и др., 1982]. Опыты проводились на белых крысах-самцах с массой тела 170—200 г. Изучаемые вещества вводили внутрибрюшинно. Эритроциты исследовали с помощью лабораторной установки для автоматического измерения размера клеток крови на основе принципа Культера. Использование этой установки позволяет производить определение общего числа клеток, гематокрита и среднего объема эритроцита. Параллельно методом кислотных эритрограмм по И. А. Терскову и И. И. Гительзону (1958) определяли гемолитическую стойкость эритроцитов. Функциональное состояние лизосомальных мембран гепатоцитов оценивали путем определения кислой фосфатазы и катепсина D в различных фракциях печеночного гомогената, полученных при дифференциальном центрифугировании на центрифуге К-70. Было показано, что анилин и четыреххлористый углерод в испытанных концентрациях вызывают изменения в состоянии мембраны эритроцитов. При этом уменьшается объем клеток красной крови и снижается их гемолитическая стойкость. Одновременно исследовалась «связанная» и «свободная» активность «маркерных» лизосомальных ферментов — кислой фосфатазы и катепсина D. Выяснилось, что острое воздействие анилина, вызывая повреждение мембраны эритроцитов, одновременно вызывает нарушение целостности лизосомальной мембраны и освобождение лизосомальных ферментов. Тетрахлорид углерода также вызывал изменения лизосомальных мембран, но выраженность этих изменений в условиях наших опытов была меньше, чем при действии анилина. Таким образом была установлена определенная корреляционная зависимость между повреждениями химическими веществами биологических мембран различной локализации. Множественное повреждение мембран вызывают и другие ксенобиотики, что позволяет использовать этот эффект при оценке токсического действия ядов [Меркурьева Р. В. и др., 1980]. Так, ртуть и ртутьорганические соединения вызывают повреждение ядерной оболочки, эндоплазматического ретикулума, митохондрий, лизосом за счет блокады сульфгидрильных групп белковых молекул, входящих в состав биомембран [Трахтенберг И. М.,

Иванова Л. А., 1984]. Кремневая пыль, повреждая оболочку эритроцитов и вызывая гемолиз, одновременно оказывает цитотоксическое действие на макрофаги [Морозова К. И., 1980]. Все это позволяет нам рекомендовать исследование функционального состояния мембраны эритроцитов как неспецифический интегральный показатель действия на организм мембранотоксинов, например нитропроизводных, хлорированных углеводов, сульфгидрильных ядов, а также химических веществ, действующих по свободнорадикальному механизму. Эти химические вещества, повреждая разнообразные биологические мембраны, тем не менее проявляют способность преимущественного поражения определенного вида данных структур. В зависимости от используемой концентрации и химической природы мембранотоксинов они могут вызывать изменения одних биомембран в большей степени, нежели других. Это обстоятельство связано также с разной устойчивостью различных биомембран к химическим веществам. К одним мембранотоксинам наиболее чувствительны одни виды биомембран, к другим — другие. Вопрос этот нуждается в специальных исследованиях, применительно к запросам токсикологической практики, с целью систематизации данных по локализации действия мембранотоксинов, в зависимости от их природы, концентрации (дозы), путей введения и вида животных. В настоящее время показано, что к действию органических перекисей наиболее чувствительными являются биомембраны лизосом, а наиболее устойчивыми — мембраны эритроцитов. Мембраны митохондрий занимают промежуточное положение. Аналогичные данные были получены в опытах со спорофузарионом. Его солубилизирующее действие в отношении лизосом проявлялось уже при концентрации $1,6 \cdot 10^{-5} \text{ М}$, тогда как увеличение неседиментируемой активности лизосом митохондрий отмечалось лишь при концентрации, равной $1,6 \cdot 10^{-3} \text{ М}$ [Покровский А. А., Крыстев Л. П., 1977]. Повреждение лизосомальных мембран гепатоцитов белых крыс моноциклическими соединениями одновременно сопровождалось повреждением мембран митохондрий. Причем наиболее активными были вещества, содержащие бензольное кольцо, а менее активными — соединения с ненасыщенным гексакарбоновым или гетероциклическим кольцом [Sgaragli G. et al., 1975]. При действии акрилонитрила через 2 ч после введения яда в первую очередь регистрировались изменения мембран эндоплазматического ретикулума, через 24 ч появлялись изменения мембран митохондрий, а нарушение лизосомальных мембран отмечалось лишь через 72 ч с момента развития интоксикации [Иванов В. В. и др., 1980].

Таким образом, близость структурной организации биомембран позволяет объединять химические вещества по способу их действия в группу мембранотоксинов. Однако неодинаковая устойчивость к ядам биомембран различной локализации дает возможность выделять классы соединений, преимущественно повреждающие те или иные внутриклеточные структуры.

Рассмотренные в настоящей главе биохимические системы, обеспечивающие поддержание гомеостаза при действии химических веществ на организм и общие молекулярные механизмы токсичности, лежат в основе формирования ответных реакций на клеточном, органном и организменном уровнях. Весь диапазон этих ответных реакций от физиологической адаптации и компенсации нарушенных функций до развития интоксикации различной степени обусловлен взаимодействием яда с химическими структурами организма. Однако этот «пусковой механизм» развивается, модифицируется и дополняется разнообразными видами регуляции взаимодействия организма с химическими факторами среды обитания, которые были рассмотрены в предыдущей главе нашей монографии, посвященной концепции токсичности в хронической химической патологии.

Стратегия терапии отравлений строится на основе четырех основных принципов: ускоренное выведение токсических веществ из организма, антидотная терапия, патогенетическая терапия (устранение патогенетически значимых сдвигов в функционировании жизненно важных систем организма), симптоматическая терапия (устранение или ослабление отдельных симптомов), предупреждение осложнений.

Основные методы терапии острых отравлений изложены в соответствующих руководствах, и здесь нет необходимости на них подробно останавливаться. Вместе с тем некоторые аспекты затронутой проблемы нуждаются в обсуждении. В клинической токсикологии лечебные мероприятия, направленные на прекращение или снижение интенсивности действия на организм токсических веществ, объединены в понятие «дезинтоксикационная терапия». К ней относят методы усиления естественной детоксикации (промывание желудка, очищение кишечника, форсированный диурез), методы искусственной детоксикации (различные виды диализа, гемосорбция, замещение крови и др.). Некоторые авторы к методам искусственной детоксикации относят антидотную терапию [Лужников Е. А., 1982; Яковлев В. Б., 1977], что, на наш взгляд, применимо только к тем противоядиям, которые обезвреживают яд в результате химического или физико-химического взаимодействия с ним. Что касается наиболее обширной группы противоядий, действие которых основано на устранении токсических эффектов, то их отнесение к средствам дезинтоксикационной терапии неправомерно, так как в результате физиологического антагонизма концентрация яда в организме не уменьшается.

В разработке методов искусственной детоксикации в последнее время достигнут заметный прогресс. Это прежде всего касается методов искусственного диализа. В особенности эффективным является ранний гемодиализ (в первые сутки после отравления). В клинической практике эта операция получила наиболее широкое применение при отравлениях барбитуратами. Его эффективность может быть проиллюстрирована следующими данными: за 1 ч гемодиализа из организма выделяется столько же барбитуратов, сколько самостоятельно выделяется с мочой за сутки, что обеспечивает выздоровление 70 % пострадавших. Однако усиление гемодиализа ограничено довольно узким кругом токсических веществ (барбитураты длительного действия, ФОИ, изоцианид, салицилаты и некоторые другие хорошо диализируемые препараты). Более универсальным и к тому же технически простым явля-

ется метод гемосорбции, позволяющий адсорбировать чужеродные вещества крови на поверхности твердой фазы [Лопухин Ю. А., Молоденков М. Н., 1978]. Как указывает Е. А. Лужников, применение этого метода дает благоприятные результаты при отравлениях препаратами, плохо или практически не диализирующимися в аппарате «искусственная почка» (барбитураты короткого действия, фенотиазины, бенздиазепины и др.).

Антидотная терапия

Из фармакотерапевтических мероприятий наиболее радикальным является применение специфических противоядий (антидотов).

В конце 60-х годов XIX в. О. Шмидеберг и Р. Коппе показали, что при отравлении мускарином выраженными антидотными свойствами обладает атропин, который сам химически не реагирует с ядом, но устраняет симптомы отравления. Так возникло главное направление антидотной терапии, основанное на функциональном (физиологическом) антагонизме между ядом и противоядием. Это направление оказалось особенно плодотворным и нашло наиболее широкое практическое применение в медицине, так как фармакология располагает практически неограниченными возможностями в подборе функциональных антагонистов токсических веществ. Достаточно вспомнить уже приводившийся пример антагонизма между атропином и мускарином, чтобы убедиться в этом.

Мы хотим подчеркнуть, что физиологический антагонизм между ядом и противоядием в настоящее время нельзя объяснить исключительно противоположностью действия двух антиподов, как это видно на данном примере (атропин вызывает противоположные мускарину физиологические эффекты).

В большинстве случаев вопрос обстоит гораздо сложнее. Речь идет о том, какой вид антагонистических отношений между ядом и противоядием лежит в основе антидотного эффекта в каждом конкретном случае.

И. В. Комиссаров (1969) различает два вида антагонизма: прямой и косвенный (непрямой), причем первый может быть конкурентным и неконкурентным. Кроме того, этот автор выделяет неравновесный и независимый антагонизм.

Ввиду того, что все перечисленные типы антагонизма могут в той или иной мере лежать в основе механизма действия антидотов, остановимся кратко на их характеристике.

Прямой функциональный антагонизм имеет место при воздействии веществ на одни и те же клетки. При непрямом (косвенном) антагонизме противодействие веществ осуществляется через разные клеточные элементы (рецепторы). Например, курареподобные вещества, воздействуя на н-холинорецепторы скелетных мышц, устраняют стрихниновые судороги, обусловленные, как известно, действием яда на мотонейроны спинного мозга.

При конкурентном антагонизме вещество-антагонист обратимо взаимодействует с рецептором. При этом молекулы антагониста пропорционально их концентрации в биофазе уменьшают степень взаимодействия молекул агониста с рецептором. Влияние антагониста может быть преодолено повышением концентрации агониста, при этом кривые «логарифм концентрации — эффект агониста», полученные в отсутствие и в присутствии антагониста, параллельны.

Конкурентные отношения с функционально значимыми метаболитами положены в основу современных представлений о механизме действия многих токсических агентов и их классификаций.

При неравновесном антагонизме взаимодействие агониста и антагониста практически необратимо и может быть преодолено лишь применением реактиваторов (например, оксимов в случае ингибирования АХЭ фосфорорганическими ядами). В случае неконкурентного антагонизма антагонист взаимодействует с рецептором аллостерически (вне его активного центра). При независимом антагонизме взаимодействие между ядом и противоядием происходит на разных рецепторах в случае, если их эффекты в функциональном отношении являются противоположными. Например, бронхоспазм, вызванный мускарином, может быть ослаблен адреналином, действующим на адренорецепторы.

Соответственно различают прямой и непрямой синергизм, что может иметь значение при изучении комбинированного действия химических агентов.

Однако, как мы указывали ранее, ядов со строго избирательным действием известно относительно небольшое количество и этим ограничено не только применение, но и изыскание новых антидотов. Вторым фактором, ограничивающим применение таких антидотов, является «лимит эффективного времени» (антидоты наиболее действенны в начальной фазе отравления, когда патологическое состояние еще не полностью стабилизировалось, а стойкие сдвиги гомеостаза еще «не успели» развиться). Третий ограничивающий фактор относится к природе самого антидота. Чаще всего ввиду структурной близости к соответствующему яду антидот сам обладает высокой физиологической активностью, а следовательно, относительно небольшой широтой терапевтического действия.

Вряд ли, однако, можно считать, что все возможности антидотной терапии уже исчерпаны. Это хорошо видно на примере развития исследований в области разработки антидотов ФОИ.

Вначале было известно лишь одно такое средство — атропин. Затем появились более мощные синтетические холинолитики, превосходящие атропин по своей антидотной активности (например, амизил). Следующим этапом было открытие реактиваторов холинэстеразы, которые явились истинными биохимическими антидотами ФОИ: их антагонизм осуществляется непосредственно в точке приложения действия яда (сводку работ по эксперимен-

тальному и клиническому изучению реактиваторов холинэстераз см. у С. Н. Голикова и С. Д. Заугольникова, 1970).

Рассмотренные выше примеры относятся к отравлениям избирательно действующими (монотропными) веществами. Применительно к веществам с политропным (полисистемным) действием проблема изыскания антидотов представляется особенно сложной. Даже теоретически трудно себе представить, чтобы в одном препарате сочетались свойства, необходимые для проявления антагонистических влияний во всех точках приложения действия яда. По-видимому, в этом случае единственно верный путь — это использование (там, где это возможно) принципа химического взаимодействия между ядом (или его метаболитами) и антидотом. Вероятно, именно таким образом действуют цистеин и ацетилцистеин при отравлении галондуглеводородами алифатического ряда, когда в результате химического взаимодействия образуются малотоксичные предшественники маркаптуровых кислот, которые быстро выводятся из организма [Мизюкова И. Г. и др., 1980].

Согласно данным Z. Prescott (1983), N-ацетилцистеин предотвращает повреждение печени (острый центрлобулярный некроз) и смертельный исход при отравлении парацетамолом (гепатотоксичный метаболит фенаcetина; не обладающий метгемоглобинообразующим действием).

При данной патологии автор считает N-ацетилцистеин средством выбора.

В качестве примера можно также привести данные В. В. Иванова (1982) о механизме гепатотоксического действия акрилонитрила. Автор установил, что токсичность этого мономера связана с метаболической активацией яда в системе цитохрома Р-450 до цианоэтиленоксида, алкилирующего клеточные макромолекулы. Интенсивная конъюгация акрилонитрила приводит к падению уровня клеточных тиолов-антиоксидантов и стимуляции перекисного окисления мембранных липидов, вызывающих нарушения барьерной, белковосинтетической, детоксикационной, рецепторной функций мембран гепатоцитов. Обрыва свободнорадикальных реакций и предупреждения повреждения мембран можно добиться путем введения низкомолекулярных тиолов, участвующих в разложении гидроперекисей.

С этой целью автор с успехом использовал восстановленный глутатион и его предшественник цистеин. Для реактивации сульфгидрильных групп после отравления акрилонитрилом был использован также унитиол.

В этом плане заслуживают внимания также данные Р. Hartmann (1983) о высокой эффективности пиридоксина (витамин В₆) при смертельном отравлении изониазидом. В данном случае пиридоксин выступает в роли антидота, так как его действие направлено непосредственно на восстановление активности пиридоксальных ферментов.

Иммунолог
средств анти

Иммунолог
дователей
отравлений
ниями. Пр
сферу погра
тые Э. Бер
под впечатл
еще в нача
получения
химическим
начальные
вах, облада
настоящее в
нии этилово

Однако э
с помощью
рых низком

К. Ланди
к низкомоле
синтетически
соединения,
способность
синтез специ
Эти исследов
получения а
Использован
антител к 2
соединениям
мину, серото
сердечным гл
эти вещества
различные тк
мощью анти
препаратов [ков С. Н. и др
лизующем де
ным соедине
О. Ю. Полево

Необходим
были направл
сердечными
антидигоксина
токсифицирующ
развитие инто

Иммунологические подходы к разработке средств антидотной терапии

Иммунологические средства издавна привлекали внимание исследователей в качестве антидотов, пригодных для терапии острых отравлений лекарственными препаратами и химическими соединениями. Причинами, побудившими фармакологов обратиться в сферу пограничной науки, были блестящие результаты, достигнутые Э. Берингом при лечении сыворотками дифтерии. Находясь под впечатлением этих успехов, Н. П. Кравков и его сотрудники еще в начале XX в. рекомендовали исследовать возможность получения специфических сывороток для лечения интоксикаций химическими веществами, в частности этиловым спиртом. Первоначальные представления ученых об антисыворотках как средствах, обладающих универсальным нейтрализующим действием, в настоящее время представляются несколько наивными, а в отношении этилового спирта — даже курьезными.

Однако это не умаляет справедливости представления о том, что с помощью антисывороток можно нейтрализовать действие некоторых низкомолекулярных физиологически активных соединений.

К. Ландштейнер научно обосновал принцип получения антител к низкомолекулярным соединениям, основанный на использовании синтетических антигенов. Он установил, что низкомолекулярные соединения, которые сами по себе не антигенны, приобретают способность в составе синтетических антигенов индуцировать синтез специфических антител к низкомолекулярным соединениям. Эти исследования явились, по существу, теоретической базой для получения антител к различным лекарственным препаратам. Использование синтетических антигенов привело к получению антител к 200 низкомолекулярным физиологически активным соединениям. Было показано, что антитела, специфичные к гистамину, серотонину, хлорамфениколу, LSD, морфину, барбитуратам, сердечным гликозидам и другим соединениям, способны связывать эти вещества, могут подавлять их физиологическое действие на различные ткани как *in vitro*, так и *in vivo* [Butler V., 1974]. С помощью антител были нейтрализованы эффекты нейротропных препаратов [Полевая О. Ю., 1982], медиаторных средств [Голыков С. Н. и др., 1982]. В отечественной литературе вопрос о нейтрализующем действии антител к различным физиологически активным соединениям рассмотрен в монографии И. Е. Ковалева, О. Ю. Полевой (1981).

Необходимо отметить, что основные усилия исследователей были направлены на лечение передозировок морфином и особенно сердечными гликозидами. Так, V. Butler (1978) считает, что антидигоксиновые антитела являются высокоэффективным детоксицирующим средством, способным не только предотвращать развитие интоксикации, но и быстро устранять уже развившееся

токсическое действие дигоксина. Это делает весьма обнадеживающим использование антител в качестве средств антидотной терапии, имеющей самостоятельное значение.

Средства патогенетической и симптоматической терапии

Если в определении понятия «антидотные средства» в настоящее время достигнуто полное единодушие, то в отношении средств патогенетической и симптоматической терапии мнения различных авторов расходятся. Большинство из них, как нам кажется, слишком широко трактуя сферу применения симптоматических средств, сужают область применения средств патогенетической терапии. Это нередко приводит к тому, что к симптоматическим средствам относят средства патогенетической терапии. Чтобы не быть голословными, приведем следующий пример. Одним из постоянных симптомов отравления высокотоксичными фосфорорганическими инсектицидами являются судороги, возникающие вследствие нарушения холинергической медиации в центральной нервной системе. Атропин и другие холинолитические препараты (особенно с преимущественным центральным действием) купируют судорожный приступ и предупреждают формирование очага центральной гиперактивности за счет конкурентного антагонизма в области центральных синапсов (антидотный эффект). Оказалось, однако, что атропин эффективен только в начале конвульсивной стадии, по мере же усиления и пролонгирования судорожной активности его эффективность оказывается недостаточной для полного прекращения судорожного синдрома.

В этих случаях сравнительно быстро происходит истощение компенсаторных механизмов центральной нервной системы и наступает паралитическая стадия отравления инсектицидом. Иными словами, обнаруживается неэффективность антидота. Но если это так, то судороги при поражениях ФОИ нельзя считать обычным симптомом. Вне всякого сомнения, их следует рассматривать как важный патогенетический механизм отравления, в значительной мере определяющий его исход. Отсюда и противосудорожные средства (в данном случае диазепам) правомерно рассматривать как средства патогенетической терапии. Коматозному состоянию при отравлении изониазидом предшествуют генерализованные клонико-тонические судороги, которые устраняются диазепамом [Yousset P. et al., 1983]. В данном случае диазепам также играет роль патогенетического средства, так как, устраняя судороги, он способствует выведению пострадавшего из коматозного состояния и его выздоровлению.

Отсюда следует, что отнесение того или иного средства к патогенетическому или симптоматическому только на первый взгляд может оказаться формальным. На самом деле оно затрагивает самую суть проблемы — механизмы формирования ведущих симптомов отравления. Если данный симптом имеет ведущее

патогенетическое значение, а не является сопутствующим, то и средство, применяемое для его устранения, правильно считать патогенетическим.

При наличии у больного нескольких симптомов (а это обычно так и бывает) можно думать о едином патогенезе их возникновения, об их взаимной обусловленности и определить, какой симптом является первичным и, следовательно, имеет большее патогенетическое значение. В этом отношении безусловно прав А. И. Черкес, по мнению которого в современном понимании принципы симптоматической и патогенетической терапии настолько сближаются, что подчас трудно определить, является ли данное лечебное воздействие патогенетическим или симптоматическим.

Выше нами были рассмотрены возможные пути нарушений гомеостаза в химической патологии. Мы видели, что эти нарушения касаются многих функциональных систем и реализуются на различных уровнях. Соответственно, фармакологические воздействия могут быть направлены на устранение и ослабление этих нарушений, причем не только в точке приложения действия яда (так действуют функциональные антидоты), но и на других уровнях. Так, нарушения гомеостаза при отравлении фосфорорганическими соединениями, исходя из принципов патогенетической терапии, корректируются (при условии введения специфического антидота) следующим образом:

Нарушения гомеостаза
В центральной нервной системе
В сердечно-сосудистой системе
Газового

Эндокринного
Кислотно-основного

Коррекция
Седативные, снотворные
Адреноблокаторы, панангин
Искусственная вентиляция легких, ингаляция кислорода
Гидрокортизон
Гидрокарбонат натрия

Одним из путей лекарственного воздействия на патогенетические механизмы отравления может явиться применение средств, восстанавливающих защитные функции организма в условиях их перенапряжения под влиянием непрекращающегося стрессировющего воздействия. Так, согласно данным П. П. Денисенко и соотр. (1980), блокада передачи в холинергических синапсах создает функциональное преобладание адренергической системы, осуществляющей адаптивно-трофическую функцию, в связи с чем атропин и другие холинолитики рассматриваются в качестве средств, показанных при шоке и других экстремальных состояниях.

Активация процессов естественной детоксикации

Одним из направлений в изыскании средств терапии и профилактики отравлений явилось использование принципиально нового подхода, связанного с влиянием лекарственных препаратов на скорость биотрансформации ядов. Особенно широкое развитие эти исследования получили после расшифровки механизмов детокси-

кации липофильных ксенобиотиков и выяснения роли окислительных и смешанных функций в этом процессе. В настоящее время можно выделить четыре основных направления исследований в этой области.

Первое связано с использованием препаратов, способных активировать процессы биотрансформации. При этом имеется в виду разработка антидотов, эффективных при отравлениях ядами, продукты превращения которых нетоксичны или менее токсичны, нежели исходное соединение.

Второе направление связано с исследованием препаратов, ингибирующих процессы биотрансформации ядов. При этом ищутся лекарственные средства, эффективные при интоксикациях такими ядами, продукты биотрансформации которых токсичнее исходных соединений.

Третье направление касается изыскания средств, действующих на вторую фазу биотрансформации — реакцию конъюгации. При этом предполагается разработка препаратов, не только активирующих процессы конъюгации, но и действующих подобно природным конъюгирующим агентам, способным связывать токсическое вещество или его метаболиты с образованием стойких, малотоксичных, легко выводимых из организма соединений.

Четвертое направление связано с изысканием лекарственных средств, купирующих побочные эффекты процесса биотрансформации ксенобиотиков. Как известно, при функционировании микросомальных монооксигеназ в первой фазе биотрансформации генерируются супероксидные радикалы, дающие начало целой серии окислительных превращений, связанных с образованием перекиси водорода и перекисей липидов, поэтому изыскание эффективных антиоксидантов, стимулирующих или заменяющих природные антирадикальные и антиперекисные механизмы, может способствовать созданию антидотов. Рассмотрим более подробно каждое из перечисленных направлений.

Активаторы и ингибиторы микросомальных монооксигеназ как средства профилактики и терапии отравлений. Наибольшее количество исследований посвящено попыткам использовать для получения защитного эффекта при интоксикациях фенобарбитал или близкие к нему соединения, способные активировать микросомальные монооксигеназы и тем самым ускорять биотрансформацию некоторых токсических веществ. Высказывается мнение, что индукторы микросомальных монооксигеназ уже сейчас могут найти применение в комплексной терапии отравлений некоторыми ядами [Тринус Ф. П., 1983]. Однако нельзя не учитывать определенные недостатки фенобарбитала как средства профилактики острых отравлений. К их числу следует отнести прежде всего снотворный эффект фенобарбитала; кроме того, нужно иметь в виду, что этот препарат активирует монооксигеназные системы лишь в печени, в то время как в ряде случаев может иметь значение активирование оксидаз в других органах. Об этом свидетель-

ствует спе
проводило
битала и
хлороформ
р-диоксин
в печени,
отравлени
препараты
и бензобам
тивность б
5-изоамилб
в исследова
индуктор м
предварите
нина и меп

Механиз
монооксиге
это касается
фосфорорга
оставаться
время получ
сомальных
одновременн
уридиндифо
зование глк
именно этого
роновой кис
хлорэтаноло
чивает повы
лом животн
[Михайлов С

В послед
о том, что в
систем, мет
играют стере
андрогенам,
мальных мон
ным обеспеч
тоцитов. Пре
репрессора, к
ственного за
ев П. В., 198

Исследова
ве антидотов
которых боле
историю с п
пропилацетат
и получившег

ствуется специальная работа W. Kluwe и соавт. (1978), в которой проводилось сравнительное исследование эффективности фенобарбитала и 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксина при отравлениях хлороформом. При этом оказалось, что 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин активировал микросомальные монооксигеназы не только в печени, но и в почках, и оказывал антидотное действие при отравлении хлороформом. В дальнейшем были испытаны и другие препараты подобного механизма действия, в частности бензонал и бензобамил [Саратиков А. С. и др., 1980, 1983]. Высокая эффективность бензобамила, представляющего собой 3-бензоил-5-этил-5-изоамилбарбитуровую кислоту, была подтверждена авторами в исследованиях с четыреххлористым углеродом. Другой типичный индуктор микросомальных ферментов — 3-метилхолантрен — при предварительном введении животным снижал токсичность стрихнина и мепробамата [Гадаскина И. Д., Абрамова Ж. И., 1980].

Механизм защитного действия индукторов микросомальных монооксигеназ нельзя считать окончательно раскрытым. Особенно это касается природы защитного эффекта при действии некоторых фосфорорганических соединений, метаболизм которых продолжает оставаться предметом специальных исследований. Так, в последнее время получены данные, из которых следует, что индукция микросомальных монооксигеназ фенобарбиталом сопровождается одновременной индукцией другого микросомального фермента — уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы, катализирующего образование глюкуронидных конъюгатов. Возможно, что активация именно этого фермента ускоряет образование конъюгатов глюкуроновой кислоты с токсичными метаболитами хлорофоса — дихлорэтанолом и дихлоруксусной кислотой, что, вероятно, и обеспечивает повышение устойчивости «индуцированных» фенобарбиталом животных к токсическому действию этого ядохимиката [Михайлов С. С., Щербак И. Г., 1983].

В последние годы появились работы, которые свидетельствуют о том, что в поддержании оптимального уровня ферментативных систем, метаболизирующих ксенобиотики, определенную роль играют стероидные гормоны. В первую очередь это относится к андрогенам, которые, являясь эндогенными субстратами микросомальных монооксигеназ, при введении экспериментальным животным обеспечивают поддержание метаболической активности гепатоцитов. Предполагается, что андрогены могут выполнять роль репрессора, который подавляет действие гена-регулятора, ответственного за связывание цитохрома Р-450 с субстратами [Сергеев П. В., 1984].

Исследования ингибиторов микросомальных энзимов в качестве антидотов при отравлениях ядами, продукты биотрансформации которых более токсичны, чем исходное вещество, начинают свою историю с препарата SKF-525 А (β -диэтиламиноэтилдифенилпропилацетат), синтезированного Р. Smith, S. Klin и T. French и получившего свое название по первым буквам фамилий этих

исследователей. Этот препарат оказывал антидотный эффект в действии такого типичного фосфорорганического соединения — октаметил. Как известно, октаметил в печени подвергается превращениям с образованием высокотоксичного метаболита. Препарат SKF-525 А ингибирует микросомальные монооксигеназы и блокирует образование более токсичного продукта из менее токсичного вещества.

В. В. Иванов и др. (1980) показали, что введение препарата SKF-525 А перед воздействием акрилонитрилом предотвращает развитие токсического процесса.

Исследования, проведенные Л. А. Тиуновым и соавт. (1985), свидетельствуют о том, что внутрибрюшинное введение препарата SKF-525 А в дозе 80 мг/кг белым крысам вызывает через сутки снижение уровня цитохромов P-450 и b_5 и уменьшение активности НАДФ-Н-цитохром с-редуктазы. Хотя препарат SKF-525 А не рекомендован в качестве антидота из-за своей токсичности и малой терапевтической широты, его использование в экспериментальных исследованиях показало перспективность поисков лекарственных средств, способных тормозить летальные превращения ксенобиотиков в организме. Поиски таких высокоэффективных и малотоксичных соединений являются ответственной и весьма сложной задачей экспериментальной токсикологии. В качестве одной из таких попыток можно привести использование в качестве ингибитора микросомальных монооксигеназ пиперанилбутоксид [Kluwe W., Hook J., 1981].

В группу соединений, блокирующих образование токсических продуктов при биотрансформации ядов, следует отнести также ряд соединений, действующих по принципу торможения летальных синтезов. К их числу относятся, в частности, этиловый спирт, применяемый для лечения отравлений метиловым спиртом, фторэтанолом и этиленгликолем. Подробно эти и аналогичные примеры рассмотрены в работе Ф. П. Тринуса (1983).

Препараты, активирующие процессы конъюгации. Одной из ведущих систем конъюгации, обеспечивающих протекание второй фазы детоксикации, является система глутатиона. Характеристика этой системы подробно рассмотрена нами в гл. 4.

Токсическое действие ксенобиотиков, вступающих в реакции конъюгации с глутатионом, сопровождается постепенным истощением эндогенных «запасов» данного трипептида. По мере падения уровня в организме этого конъюгирующего агента течение реакций детоксикации затрудняется и начинает проявляться токсическое действие ксенобиотика. Увеличение уровня восстановленного глутатиона в организме и тем самым повышение устойчивости к действию ксенобиотиков может быть достигнуто либо путем введения экзогенного синтетического трипептида, либо путем стимуляции его синтеза в организме, либо торможением его катаболизма. Действительно, как показали специальные исследования З. В. Белкиной и соавт. (1981), внутрибрюшинное введение

белым крысам
массы уже
трипептида
почечников
час и сохр
основанием
глутатиона
лений ксе
с этим тр
является ф
превращени
модействия
проведены
исследоват
на развитие
мальдегидо
содержания
выживаемо
роле.

Другим
устойчивост
препаратов,
Этот вопрос
скими исслед
соединениям
в организме
цина, глута
введение ци
нием содерж
механизм, по
лактическом
моногологен
метилом и эт
лолилхлорид

Предпола
самостоятел
ствовать с т
Этот механиз
применяющи

Антиокси
ластях биоло
дованиями Н
свободноради
переоксидаци
для попыток
лучевых, про
ния преждевр
ниях антиокс

белым крысам восстановленного глутатиона из расчета 100 мг/кг массы уже через 30—50 мин приводит к повышению уровня этого трипептида в тканях мозга, сердца, почек, мышцах, печени и надпочечников. Максимальный уровень достигался примерно через час и сохранялся на протяжении 1,5—2 ч. Эти данные являются основанием для использования препаратов восстановленного глутатиона в экспериментальной терапии и профилактике отравлений ксенобиотиками, вступающими в реакции конъюгации с этим трипептидом. Типичным примером такого соединения является формальдегид. Метаболизм этого яда связан либо с превращениями одноуглеродных остатков, либо с реакциями взаимодействия с глутатионом (см. гл. 4). В опытах Л. А. Тиунова, проведенных совместно с В. А. Ивановой и З. И. Меньшиковой, исследовалось влияние экзогенного восстановленного глутатиона на развитие и исход подострых ингаляционных отравлений формальдегидом. Было достигнуто уменьшение степени изменения содержания глутатиона в организме белых крыс и получено 80 % выживаемости подопытных животных при 100 % гибели в контроле.

Другим направлением в изыскании средств, повышающих устойчивость к некоторым ксенобиотикам, является исследование препаратов, стимулирующих синтез эндогенного глутатиона. Этот вопрос в нашей стране подробно разрабатывался украинскими исследователями на примере отравлений хлорорганическими соединениями [Мизюкова И. Г. и др., 1980]. Синтез глутатиона в организме осуществляется из трех исходных аминокислот: глицина, глутаминовой кислоты и цистеина. Было обнаружено, что введение цистеина или ацетилцистеина сопровождается увеличением содержания эндогенного восстановленного глутатиона. Этот механизм, по-видимому, играет решающую роль в лечебно-профилактическом эффекте цистеина и ацетилцистеина при отравлениях моногалогенуглеводородами алифатического ряда, бромистым лоллхлоридом, акрилонитрилом и другими соединениями.

Предполагается, что цистеин и ацетилцистеин способны также самостоятельно, а не только через синтез глутатиона, взаимодействовать с токсическими соединениями или с их метаболитами. Этот механизм характерен для целого ряда тиоловых соединений, применяющихся как средства антидотной терапии.

Антиоксиданты. Применение антиоксидантов в различных областях биологии и медицины связано с фундаментальными исследованиями Н. М. Эмануэля и его школы. Вскрытие механизмов свободнорадикальных реакций и их кинетики, изучение процессов перекисидации липидов в организме послужили прочной основой для попыток использования антиоксидантов в качестве противолучевых, противоопухолевых средств, а также для предотвращения преждевременного старения. В токсикологических исследованиях антиоксиданты начали применяться в первую очередь при

воздействии химических веществ, относящихся к группе «оксидантов» и действующих по свободнорадикальному механизму. К числу, в частности, относятся озон, окислы азота, органические перекиси. Предполагалось, что антиоксиданты будут оказывать прямое действие на генерируемые при интоксикациях эритроцитами свободные радикалы и тем самым тормозить развитие токсического процесса. Выяснилось, что при хроническом действии окислов азота регистрируется положительное действие витамина Е, являющегося одним из компонентов антирадикальной и антиперекисной системы в организме. С учетом роли эндогенных перекисных продуктов в процессах метгемоглобинообразования [Тюнов Л. А., 1976], ряд антиоксидантов применялся для профилактики и лечения метгемоглобинемий. Наиболее выраженный эффект был получен при использовании цистамина как в эксперименте [Абрамова Ж. И., Марцинкевич Г. А., 1970], так и в клинике [Кушаковский М. С., 1972].

В предыдущей главе указывалось, что метаболизм ксенобиотиков в своей первой фазе связан с генерацией активных форм кислорода, дающих начало серии реакций, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов и повреждением биологических мембран при срыве природных механизмов антирадикальной и антиперекисной защиты. С этих позиций становятся ясными неспецифичность ускорения процессов пероксидации липидов при самых различных видах интоксикаций и оправданность применения антиоксидантов как в качестве основных, так и в качестве вспомогательных средств профилактики и лечения отравлений. Так, селенит натрия и токоферол использовались с успехом при отравлениях трикрезилфосфатом и анилином [Абрамова Ж. И., Гадаскина И. Д., 1980]; витамин Е оказался полезным в составе средств, предупреждающих токсическое действие акрилонитрила [Иванов В. В., Климацкая Л. Г., 1982]; полифенолы ослабляли поражающее действие роданидов, четыреххлористого углерода, бензола, гептахлора [Барабой В. А., 1976]; галаскорбин и другие фенолы оказывали защитное действие при некоторых лекарственных интоксикациях. Цистамин снижал образование перекисей липидов, стабилизировал мембраны лизосом и оказывал гепатозащитное действие при отравлениях четыреххлористым углеродом. Гепатотоксичность четыреххлористого углерода снижалась также при профилактическом введении α -токоферола, NN-дифенил-п-фенилендиамина или прометазина [Ferreira E. et al., 1975]. Перечень таких примеров может быть продолжен. Все они свидетельствуют о целесообразности изыскания активных антидотов среди антиоксидантов. В то же время накопленный опыт говорит о чрезвычайной сложности этой проблемы. К химическим веществам, обладающим антиоксидантной активностью, относится огромное число соединений. Помимо уже упоминавшихся тиолов и токоферолов, к ним принадлежат эфиры галловой кислоты, флавоноиды, изофлавоноиды, хиноны, крезолы, трифенолы, кума-

рины, фуро-
эстрогены,
соединения
их антиоксидан-
восполняет
в частности
иды. Ряд ан-
тируя тем
радикала
принципу д-
зол, пропи-
генерацию
Применение
циях ядам
К числу так
ингибирую-
резкому уси-
бытка супер-

Другие а-
ствуя с теми
вестны преп-
вушкой» для
(ионол) и м-
вание супер-
[Kiran U., S-
оксиданты с
щими свойст-
их биокатал-
гов [Барабо-
ряда оказыв-
уриналацета-
свойств [Вас-
дов антиокси-
каций, может
тера проокси-
этом антиокс-
токсичности.
быть причисл-

Антигипоксан-

Разработка
действие кото-
к гипоксии, с
механизмов п-
действии хими-
ния антигипок-
(1966, 1973, 1

рины, фурукумарины, селениты, каротиноиды, полифосфаты и эстрогены, ингибирующие перекисное окисление, и многие другие соединения [Барабой В. А., 1976; Сергеев П. В., 1984]. Механизм их антиоксидантного действия весьма разнообразен. Часть из них восполняет убыль природных антиоксидантов. Так действуют, в частности, витамин Е (токоферол), некоторые тиолы, каротиноиды. Ряд антиоксидантов активирует супероксиддисмутазу, стимулируя тем самым перевод высокотоксичного супероксидного радикала в менее токсичную перекись водорода. По такому принципу действуют такие антиоксиданты, как бутилгидроксианизол, пропилгаллат, октилгаллат, этоксилин, стимулирующие генерацию H_2O_2 в микросомах [Kahl R., Hildebrand A., 1983]. Применение таких антиоксидантов целесообразно при интоксикациях ядами, угнетающими активность супероксиддисмутазы. К числу таких ядов, в частности, относится диэтилдитиокарбамат, ингибирующий супероксиддисмутазу и тем самым способствующий резкому усилению процессов перекисаации за счет действия избытка супероксидного радикала [Герасимов А. М. и др., 1981].

Другие антиоксиданты осуществляют свой эффект, взаимодействуя с теми или иными активными формами кислорода. Так, известны препараты, реагирующие с синглетным кислородом. «Ловушкой» для супероксидного радикала являются бутилокситолуол (ионол) и меркаптоаминокислоты [Lippman R., 1981]. Образование супероксидного радикала подавляется семикарбазидом [Kiran U., Sudershan A., 1981]. Наконец, многочисленные антиоксиданты обладают в той или иной степени комплексобразующими свойствами и, взаимодействуя с микроэлементами, тормозят их биокаталитическое действие, угнетая активность ряда ферментов [Барабой В. А., 1976]. Типичные антиоксиданты фенольного ряда оказывают выраженный антидотный эффект при отравлениях уранилацетатом именно за счет своих комплексобразующих свойств [Basingr M., 1983]. Поэтому успех в изыскании новых видов антиоксидантов, эффективных при различных формах интоксикаций, может быть достигнут лишь при условии выяснения характера прооксидантного действия ядов, природы необходимого при этом антиоксидантного воздействия и учета общих механизмов токсичности. Только при таком подходе эти препараты могут быть причислены к истинным средствам патогенетической терапии.

Антигипоксанты

Разработка лекарственных средств патогенетической терапии, действие которых основано на повышении устойчивости организма к гипоксии, стала возможной после исследования молекулярных механизмов процессов биоэнергетики и их повреждений при воздействии химических веществ. Основные принципы и пути изыскания антигипоксантов были сформулированы В. М. Виноградовым (1966, 1973, 1985). Они сводятся к следующим положениям:

— изыскание переносчиков электронов, способных «разорвать» дыхательную цепь от их избытка, возникшего при гипоксии, и восстановить обмен и фосфорилирование;

— изыскание веществ, ограничивающих потребление кислорода, путем торможения нефосфорилирующего, свободного окисления метаболитов;

— использование фосфорилированных углеводов и других метаболитов, способствующих образованию АТФ анаэробным путем;

— изыскание веществ, уменьшающих количество продуктов анаэробного распада и их токсичность (например, молочной кислоты);

— изыскание препаратов, стимулирующих использование резерва энергии, которая консервируется при гипоксии в НАД·Н;

— изыскание препаратов, ограничивающих функции симпатико-адреналовой системы и уменьшающих тем самым «кислородный запрос» тканей.

В соответствии с этими направлениями шли поиски эффективных антигипоксантов. За последние годы было испытано значительное количество соединений. Отчетливый эффект был получен при использовании природных и синтетических переносчиков электронов в дыхательной транспортной цепи митохондрий. В качестве природных соединений использовались цитохром с и препараты убихинона. При исследовании различных препаратов убихинона — гексагидроубихинон-4, убихинон-9 (CoQ_9) — было установлено, что CoQ_9 уменьшает токсичность коразола, снижает чувствительность к нембуталу, уретану, хлоралгидрату. Этот препарат участвует в переносе электронов в дыхательной цепи, функционируя как челнок, между флавопротендами и цитохромной системой липидной фазы митохондриальной мембраны [Шадурский К. С. и др., 1982]. Цитохром с стабилизирует мембраны лизосом и повышает прочность связи гидролитических ферментов с внутриклеточными структурами [Хайдарлиу С. Х., 1984].

Цитохром с с успехом применялся при отравлениях окисью углерода. Введение цитохрома с задерживало развитие ацидоза, ограничивало накопление молочной кислоты, повышало выживаемость [Тиунов Л. А., Кустов В. В., 1980]. Цитохром с успешно применялся и при гемической гипоксии, связанной с развитием метгемоглобинемий [Кораблев М. В., Лукиенко П. И., 1976]. При отравлении четыреххлористым углеродом введение экзогенного цитохрома с препятствовало нарастанию активности трансферраз и нормализовало процессы тканевого дыхания и фосфорилирования [Слепнева Л. В. и др., 1976].

Клинические наблюдения подтвердили результаты экспериментальных исследований, и цитохром с занял определенное место в ряду антигипоксантов природного происхождения, обеспечивающих коррекцию нарушений процессов транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий.

Син...
тканев...
гутимн...
тельное...
ни мыш...
нашли...
по изыс...
Наприм...
дыхание...
угнетена...
процент...
1984]. Д...
ся в тк...
Под воз...
пенсирук...
препарат...
в условия...
ным в ус...
цианидам...
пирацета...
Островск...
Опред...
антигипок...
обмена —...
аденинну...
использов...
ристым уг...
но-профил...
ность нар...
у подопы...
условиях...
отравлени...
обеспечива...
энергетиче...
при возра...
порт элект...
кислота об...
тидов [Хай...
Аденин...
тивны при...
выживаемо...
Аденинну...
при токсиче...
Иной м...
относящихс...
как α -адрен...
блокаторы —...
нитритом н...

Синтетическим препаратом, восстанавливающим процессы тканевого дыхания, нарушенные при интоксикациях, является гутимин (гуанилтиомочевина). Этот препарат усиливал окислительное фосфорилирование и увеличивал продолжительность жизни мышей, отравленных цианидами. Гутимин и его производные нашли широкое применение в экспериментальных исследованиях по изысканию лекарственных средств для лечения отравлений. Например, при отравлении соединениями фтора, когда тканевое дыхание снижено, активность сукцинатдегидрогеназы и АТФазы угнетена, применение гутимина позволяет существенно повысить процент выживаемости подопытных животных [Шугаев В. А., 1984]. Другим синтетическим препаратом, активно вмешивающимся в тканевые процессы биоэнергетики, является пирацетам. Под воздействием этого соединения гипоксические явления компенсируются за счет увеличения скорости оборота АТФ. Этот препарат обеспечивает достаточную скорость синтеза АТФ даже в условиях недостатка кислорода. Пирацетам оказался эффективным в условиях профилактического применения при отравлениях цианидами. Однако на фоне уже развившейся интоксикации пирацетам не предотвращал гибели животных [Рощина Л. Ф., Островская Р. У., 1981].

Определенные успехи достигнуты при применении в качестве антигипоксантов естественных интермедиаторов окислительного обмена — таких, как янтарная кислота, глутаминовая кислота, адениннуклеотиды. Янтарная и глутаминовая кислоты с успехом использовались в экспериментальных исследованиях с четыреххлористым углеродом. Эти препараты оказывали значительный лечебно-профилактический эффект, существенно уменьшая выраженность нарушений окислительного и энергетического метаболизма у подопытных животных. Они апробированы и в клинических условиях, где была подтверждена их эффективность при острых отравлениях CCl_4 [Ротенберг Ю. С., 1980]. Янтарная кислота обеспечивает функционирование дыхательной цепи, поддерживая энергетический потенциал клетки. В условиях токсического стресса при возрастании уровня кортикостероидов, затрудняющих транспорт электронов по дыхательной цепи к кислороду, янтарная кислота обеспечивает восстановление эндогенных пиридиннуклеотидов [Хайдарлиу С. Х., 1984].

Адениннуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ) и аденозин были эффективны при острых интоксикациях соединениями фтора, повышая выживаемость отравленных животных [Шугаев В. А., 1984]. Адениннуклеотиды и аденозин с успехом применялись также и при токсической метгемоглобинемии [Курбат Н. М. и др., 1980].

Иной механизм действия характерен для антигипоксантов, относящихся к разряду адреноблокаторов. Было выяснено, что как α -адреноблокаторы — апрессин и аминазин, так и β -адреноблокаторы — анаприлин — в опытах на мышах, отравленных нитритом натрия, при предварительном введении существенно

повышали число выживших животных. Полагают, что за действие адrenoблокаторов в условиях развития гипоксии явлений при интоксикациях определяется уменьшением потребности организма в кислороде [Костюченков В. Н., Фаращук Н. Ф., 1982]. Следует отметить также наличие антигипоксического действия у транквилизаторов бенздиазепинового ряда [Заваров В. В., Островская Р. У., 1971] и производных бензохидрохалидона [Багрова Т. А., Калашникова И. Н., 1974].

Рассмотренные примеры преимущественно касались использования антигипоксантов при отравлениях гипоксическими ядами — окисью углерода, метгемоглобинообразователями, а также ядами, вызывающими гистотоксическую гипоксию. В то же время гипоксия развивается при интоксикации самыми различными соединениями, являясь общим механизмом в патогенезе многих отравлений (см. гл. 2). Этим объясняется успешное применение антигипоксантов при отравлениях фосфорорганическими пестицидами [Денисенко П. П., Юлдашев З. Ю., 1980]. В частности, феназепам или диазепам при отравлении мышей фосфаколом защищали животных от гибели и нормализовали кислородный режим организма [Андронати С. А. и др., 1982]. Апробация в клинических условиях показала целесообразность использования седуксена в случаях длительной кислородной недостаточности [Островский В. Ю. и др., 1974].

Приведенные примеры достаточно убедительно свидетельствуют о целесообразности использования антигипоксантов при различных формах интоксикаций. Весьма важными являются данные о способности антигипоксантов типа гутимина и некоторых переносчиков электронов защищать биомембраны [Виноградов В. М., Урюпов О. Ю., 1985]. Стабилизация биологических мембран в условиях интоксикации может играть роль общего механизма, обеспечивающего успех фармакологической коррекции. Все разнообразие известных соединений, обладающих антигипоксической активностью, систематизируется. Существует ряд классификаций антигипоксических средств.

Для целей токсикологических исследований наибольший интерес представляет классификация М. В. Кораблева и П. И. Лукиенко (1976), отличающаяся конкретностью и позволяющая осуществлять выбор антигипоксантов с учетом особенностей их фармакологического действия. За основу классификации эти авторы взяли механизм действия антигипоксантов. Мы сочли целесообразным внести в эту классификацию некоторые коррективы и представить ее в следующем виде:

<i>Группа антигипоксантов и механизм их действия</i>	<i>Характерные соединения</i>
I. Средства, улучшающие доставку кислорода к тканям организма: 1) увеличение легочной вентиляции, объемной скорости кровотока, ко-	Сосудорасширяющие, кардиотонические, психостимулирующие средства.

личества ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина в периферической крови;

- 2) повышение эффективности обратимого связывания кислорода гемоглобином, ускорение диссоциации оксигемоглобина.

II. Вещества, повышающие устойчивость тканей организма к недостатку кислорода путем снижения расхода энергетических ресурсов.

III. Средства, способствующие образованию энергии:

- 1) коррекция нарушенного тканевого дыхания, биологического окисления и окислительного фосфорилирования;

- 2) повышение активности гликолиза.

IV. Средства, нейтрализующие продукты декомпенсированного метаболического ацидоза, нормализующие обмен электролитов и функцию клеточных мембран:

- 1) нормализация водно-солевого и электролитного обмена, связывание избыточного аммиака;

- 2) стабилизация биологических мембран

Углекислота, хлорид аммония, некоторые антиоксиданты, 2,3-дифосфоглицерат, вещества, вызывающие конформационные изменения молекулы Hb, вещества, изменяющие константу Хилла. Наркотические, снотворные, нейролептические, транквилизирующие, анальгетические и ганглиоблокирующие средства, антиадренергические, м- и н-холиномиметические вещества, производные индола, гидразинфалазины и др. Вещества с электронно-акцепторными и электронно-донорными свойствами: цитохром с, убихинон, адениннуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ), адениндинуклеотиды (НАД, НАДФ), аскорбиновая кислота, глутатион, цистеин, цистамин, метиленовый и толуидиновый синий; производные хинона и другие соединения.

Субстраты гликолиза (глюкоза, глюкозо-6-фосфат, фруктозо-1, 6-дифосфат и др.), вещества, тормозящие образование энергии аэробным путем (тиомочевина и ее производные, антигистаминные препараты, производные дитиокарбаминовой кислоты).

Ощелачивающие вещества — бикарбонат натрия, трисамин, препараты калия с гипертоническим раствором, глюкоза с инсулином, глутаминовая, аспарагиновая кислота, аргинин.

Глюкокортикоиды, хлорид магния и др.

Как мы уже указывали, одним из проявлений начальных сдвигов гомеостаза при действии малых концентраций токсических веществ, а также в период выздоровления в виде отдаленных последствий у людей могут наблюдаться нарушения умственной и физической работоспособности.

В связи с этим возникла необходимость поиска лекарственных средств, предназначенных для коррекции или предупреждения подобных функциональных сдвигов.

Основные направления этих исследований подробно изложены в недавно вышедшей монографии Ю. Г. Бобкова, В. М. Виноградова, В. Р. Каткова (1984), к которой мы и отсылаем читателя.

Концепция токсичности в профилактической токсикологии и безопасные уровни воздействия

Биологические свойства ныне существующих популяций живых организмов представляют собой результат многовекового приспособления их предшественников к многократно изменявшимся условиям среды обитания. Единство организма со средой обитания является одним из основных законов биологии. Это единство неразрывно, ибо закрепляется наследственно, и потомки определенных видов для своего развития нуждаются в сохранении именно тех условий, в которых жили предки. Подобная консервативность наследственности имеет, однако, относительный характер и дополняется, как известно, способностью к приспособлению, т. е. изменчивостью, представляющей собой мутационный или модификационный процесс. Мутанты, оказавшиеся приспособленными к изменившейся среде, выживают и дают новую линию. Неприспособленные особи отмирают, вплоть до полного исчезновения того или иного биологического вида. Ныне скорость антропогенных изменений биосферы начинает превышать скорость биологического приспособления к новым условиям жизни.

Химические компоненты среды обитания — наиболее важные ее компоненты, ибо жизнь, как известно, представляет собой форму существования химических структур, а именно белковых тел (многие добавляют и нуклеиновых кислот), приобретших способность к генерации энергии путем обмена веществ с окружающей средой и как следствие — способность к репродукции себе подобных — к размножению.

Наследственные свойства живых структур, целостных организмов и их популяций требуют соблюдения достаточно жестких рамок химического и физико-химического гомеостаза — прежде всего осмотических, кислотно-основных и ионных условий, а также сохранения энергетического баланса.

В процессе филогенеза организмы приобрели различные специфические и неспецифические механизмы адаптации, такие как терморегуляция, приспособление глаза к той или иной освещенности и т. д. Механизмы адаптации включают многочисленные экстеро- и интерорецепторы, посылающие сигналы к различным отделам центральной нервной системы с дальнейшей рефлекторной или рефлекторно-гуморальной перестройкой. В определенных случаях правомерно говорить о так называемой долговременной адаптации, которая, в отличие от кратковременной защитной реакции на стрессирующие факторы окружающей среды, сохраняет единство организма в изменившихся условиях внешней среды более или менее длительное время.

Знание механизмов геоместазы при повторяющихся химических воздействиях, их формализация лежит в основе объективного дифференцирования динамических состояний в области, пограничной между здоровьем и болезнью. Указанная проблема является теоретической основой практической деятельности в области предупреждения вредных последствий химических воздействий (непосредственных и отдаленных), их диагностики (ранней и дифференциальной), а также терапии (особенно скрытых, переходных и начальных форм интоксикаций).

Основные формы гомеостатической регуляции при химических воздействиях

Формы регуляции при взаимодействии с химическими факторами среды обитания могут быть условно ограничены шестью основными механизмами:

- поведенческая адаптация;
- функции барьерных систем: кожа, гистогематические барьеры, клеточные мембраны и др.;
- выведение излишков химического фактора среды обитания (через легкие, почки, кожу и другие системы) и его метаболизм;
- избирательная и неспецифическая фиксация (связывание ретикулоэндотелиальной системой, антителами, белками, заключение в пассивное депо — жир, кость и др.);
- повышение порога реагирования физиологических систем (включение резервных путей процессов репарации и регенерации).

Несмотря на исключительно высокие адаптивные возможности организма, ресурс всех указанных систем все же ограничен. С увеличением интенсивности химического раздражения, неблагоприятного ритма воздействия, неблагоприятного интервала времени воздействия может наступить «полом» (по И. П. Павлову) систем приспособления к внешней среде.

Поведенческая адаптация. Это один из наиболее важных механизмов приспособления к среде на уровне целостного организма. Люди, попадающие в загрязненную атмосферу (новый запах, раздражающее действие и т. д.), стараются скорее выйти из опасной области, задержать дыхание, избежать попадания любых веществ на кожу, не пить и не есть загрязненные продукты.

Животные в экспериментальной камере делают попытку забиться в «мертвые углы» (в случае несовершенной аэродинамики), куда вещества попадают в меньшем количестве, прячут нос в шерсть, отказываются от отравленной воды и пищи.

Как известно, пороги угнетения нейромышечных рефлексов расположены достаточно низко. В ряде случаев они являются одним из наиболее чувствительных интегральных показателей вредного действия окружающих веществ. Например, Lim_{ac} для карборана по показателям поведения в 22 раза ниже, чем по изменению суммационно-порогового показателя (СПП). Анало-

гичные результаты получены при определении Lim_{ac} не-
фталатов. Сравнительный анализ чувствительности вышеу-
казанных методов исследования поведения на примере этих
изменений показал наиболее значимые отклонения двигательной
активности в открытом поле и двигательной координации на
шающемся конусе. Lim_{ac} дибутилфталата по изменению СПП
составил 500 мг/кг, в то время как двигательная активность
и координация животных изменялись при дозе 25 мг/кг.

Вместе с тем при ингаляции диэтиламина была выявлена
бóльшая чувствительность СПП (достоверное нарушение при кон-
центрации 55 мг/м³, в то время как поведенческая реакция
«норковый рефлекс» не изменялась даже при концентрации
375 мг/м³). В условиях введения указанного продукта в желудок
были получены аналогичные результаты, т. е. СПП оказался
в 2 раза более чувствительным по сравнению с поведенческой
реакцией.

На пороговом уровне показатели поведения выходили за
 $\pm 2\sigma$ сезонных колебаний у интактных животных [Саноц-
кий И. В., Уланова И. П., 1975], что свидетельствует о вредном
характере этих изменений для изучающейся популяции.

Функции барьерных структур организма. Эти структуры име-
ются на всех уровнях биологической организации. Они форми-
ровались в процессе эволюции видов: вещества задерживаются,
начиная с кожи и слизистых оболочек, стенок кровеносных
сосудов и специальных образований типа плаценты и кончая
внешними и внутренними мембранами клеток. Однако мощность
мембран обусловлена «естественными» колебаниями химических
компонентов внешней среды, и, поскольку эти колебания в про-
цессе филогенеза видов были весьма ограничены, современные
антропогенные химические влияния часто оказываются чрезмер-
ными.

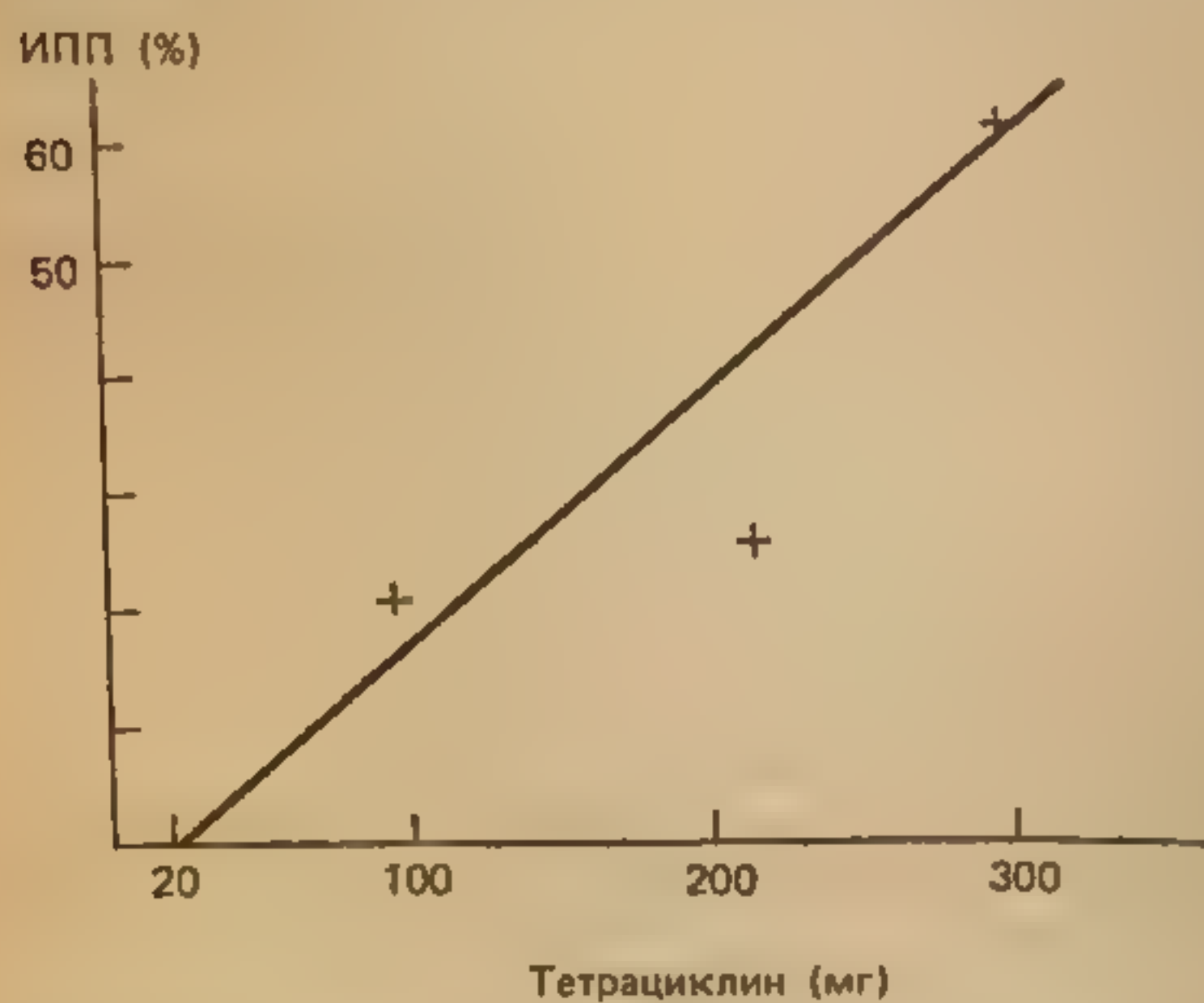


Рис. 3. Индекс проницаемости плаценты (ИПП) у женщин (беременность — 8—10 нед), получавших тетрациклин внутрь.

В литературе, как прави-
ло, дается лишь общая ха-
рактеристика мембранных
функций. Коэффициенты про-
ницаемости тех или иных
барьеров обычно не приво-
дятся. Определения, подоб-
ные «хорошо (или «плохо»)
проникает то или иное веще-
ство через плаценту (или ге-
матоэнцефалический барь-
ер)», ни о чем не говорят.
Между тем, более полные
характеристики барьеров не
только возможны, но и необ-
ходимы. Для примера приво-
дится график проникновения

через
(рис. 3)
8—10-й
шаться
в дозе 3
50 %.

Выве

но, к ад
но обра
окись и
ми. др.)
в резуль
лирован
(см. об
щие во
вившиес
том случ
ми орга
Связыва
тации, и
ганизмо
воздейст

В ка
об интен
одновремен
белых кр
интермит

Относит
монот

Концентр

12 Lim_{ch}
(180 \pm 13,4
(190 \pm 3,7)
3 Lim_{ch}
(125 \pm 5)
(120 \pm 5)

За «м
ингаляци
«интерми
пиковых
шающих
вдыхания
вались га

8 Зак. 21

через плаценту тетрациклина, полученный О. В. Сивочаловой (рис. 3). Как видно из графика, барьерная функция плаценты на 8—10-й неделе беременности для тетрациклина начинает нарушаться при введении этого препарата в дозе 100 мг, а при введении в дозе 300 мг — коэффициент проницаемости плаценты превышает 50 %.

Выведение химических веществ и их метаболизм. Как известно, к адаптивным реакциям, выработанным ко многим эндогенно образующимся химическим соединениям (фенолы, аммиак, окись и двуокись углерода, ацетон, ацетальдегид, изопрен и мн. др.), относятся механизмы детоксикации и трансформации в результате окисления, восстановления, дезаминирования, метилирования, связывания с естественными комплексами и др. (см. об этом подробно в гл. 4). Экзогенные вещества, попадающие во внутреннюю среду, обычно включаются в уже установившиеся метаболические процессы обезвреживания даже в том случае, если они относятся к классам соединений, с которыми организм никогда не встречался в процессе эволюции. Связывание и обезвреживание ядов являются механизмами адаптации, используемыми для поддержания равновесия между организмом и окружающей средой, и зависят от ритмов и режимов воздействия этих веществ на организм.

В качестве примера в табл. 11 и 12 представлены данные об интенсивности превращения бензола в фенол и наблюдаемой одновременно индукции окислительных ферментативных систем у белых крыс при подостром воздействии бензола в монотонном и интермиттирующем режиме [Карпухина Е. А., 1985].

Таблица 11

Относительная интенсивность превращения бензола в фенол при подостром монотонном и интермиттирующем ингаляционном воздействии бензола в различных концентрациях

Концентрация бензола, мг/м ³	Режим воздействия	День обследования		
		4-й	8-й	26-й
12 Lim _{ch} (480 ± 13,4) (490 ± 3,7)	Монотонный	35,7	33,3	26,3
	Интермиттирующий	29,4	13,9	1,52
3 Lim _{ch} (125 ± 5) (120 ± 5)	Монотонный	22,7	22,7	15,6
	Интермиттирующий	10,1	7,7	5,6

За «монотонное» воздействие принята ежедневная 4-часовая ингаляция бензола в относительно постоянных концентрациях; «интермиттирующий» режим представлял собой 5 15-минутных пиковых воздействий бензола в концентрациях, в 3 раза превышающих «монотонную» концентрацию, и затем 4 45-минутных вдыхания чистого воздуха. Концентрации регулярно контролировались газохроматографическим методом.

Кратность индукции окислительных ферментативных систем при монотонном и интермиттирующем воздействии бензола в различных концентрациях

Концентрация бензола во вдыхаемом воздухе, мг/м ³	Режим воздействия	День обследования		
		4-й	8-й	20-й
12 Lim _{ch} (480 ± 13) (490 ± 3,7)	Монотонный	11	17	30
	Интермиттирующий	25	22	1
3 Lim _{ch} (125 ± 3) (120 ± 5)	Монотонный	2,9	2,3	1,4
	Интермиттирующий	2,5	1,6	1,4

Как следует из приведенных материалов, с течением времени подострого эксперимента происходит постепенное истощение систем обезвреживания бензола, причем при интермиттирующем режиме воздействия это истощение было более выраженным, несмотря на приблизительно одинаковое количество бензола, попадавшее в организм животных при обеих формах воздействия.

Относительное уменьшение окисления бензола, по-видимому, связано с увеличением его общего количества в крови в течение подострого эксперимента. Поскольку исчезновение бензола из крови идет не только путем превращения в фенол с дальнейшей почечной экскрецией последнего (главным образом в виде сульфатов), но также путем прямого выведения с выдыхаемым воздухом и связывания жировыми депо, можно было предположить, что при критической интенсивности воздействия происходит нарушение указанных путей поддержания химического гомеостаза. Однако данные дальнейших исследований по изучению выведения бензола с выдыхаемым воздухом после однократной ингаляционной 4-часовой экспозиции в трех различных концентрациях (203, 1495 и 22790 мг/м³) не подтвердили эту гипотезу. Оказалось, что константы выведения бензола с выдыхаемым воздухом практически одинаковы и не зависят от дозы бензола, попавшей в организм (в избранном диапазоне воздействия).

Наиболее вероятным представляется предположение о фиксации бензола жировой тканью с последующим высвобождением яда в кровь. В пользу этого предположения свидетельствуют данные об увеличении полувыведения медленно выводимой фракции фенола (связанной с жировым депо) с 1,42 ч. до 2,58 ч. при увеличении концентрации бензола во вдыхаемом воздухе с уровня Lim_{ac} до уровня $1/10$ Lim_{ac}.

Таким образом, уменьшение выведения образующегося фенола, очевидно, связано с накоплением этого соединения во внутренней среде организма и с последующим торможением реакции превращения бензола в фенол.

Ограниченность мощности защитных систем можно показать также на примере обезвреживающего метаболизма веществ некоторых химических классов. Разумеется, в приводимых примерах проблема обезвреживающего метаболизма затрагивается только частично, поскольку в литературе существуют лишь скудные данные о зависимости этих процессов от дозы (концентрации) экзогенного загрязнителя. Так, мы не располагаем полной информацией о балансе, например, этиленimina (по каким путям и каким образом преобразуется все попавшее в

организм количество этиленimina). На рис. 4 показана зависимость образования моноэтанолamina от количества вводимого извне этиленimina. Видно, что система метаболической защиты действенна лишь до уровня $1/50$ ЛД₅₀ (0,34 мг/кг). При более высокой дозе этиленimina не все количество яда метаболизируется, а на уровне 8,5 мг/кг, близком к смертельному ($1/2$ ЛД₅₀), доля необезвреженного этиленimina достигает 55% от введенного количества яда.

Подобная картина наблюдается и во многих других случаях. Так, показано неполное обезвреживание диметилформамида путем превращения в метилформамид (с дальнейшей метаболизацией до формамида), начиная с уровня 40 мг/кг ($1/100$ ЛД₅₀), что соответствовало началу функциональных и структурных изменений в организме.

В хроническом эксперименте с ингаляционной заправкой крыс бромбензолом установлена блокада генерального пути обезвреживания этого вещества (превращение в бромфенолмеркаптуровую кислоту), начиная с 4—5-го месяца воздействия в концентрации на уровне $\text{Lim}_{\text{ch}} = 20 \text{ мг/м}^3$.

Пассивная и активная фиксация. По-видимому, значение пассивной (депонирование) или активной (поглощение клетками ретикулоэндотелиальной системы, макрофагами, связывание иммуноглобулинами и т. д.) фиксации вредных веществ, попадающих в организм, в процессах их обезвреживания более велико, чем принято считать. Так, некоторые металлы (Pb, Tl) в значительных количествах могут откладываться в костях путем вытеснения кальция. Мышьяк и другие элементы могут фиксироваться в ногтях и волосах.

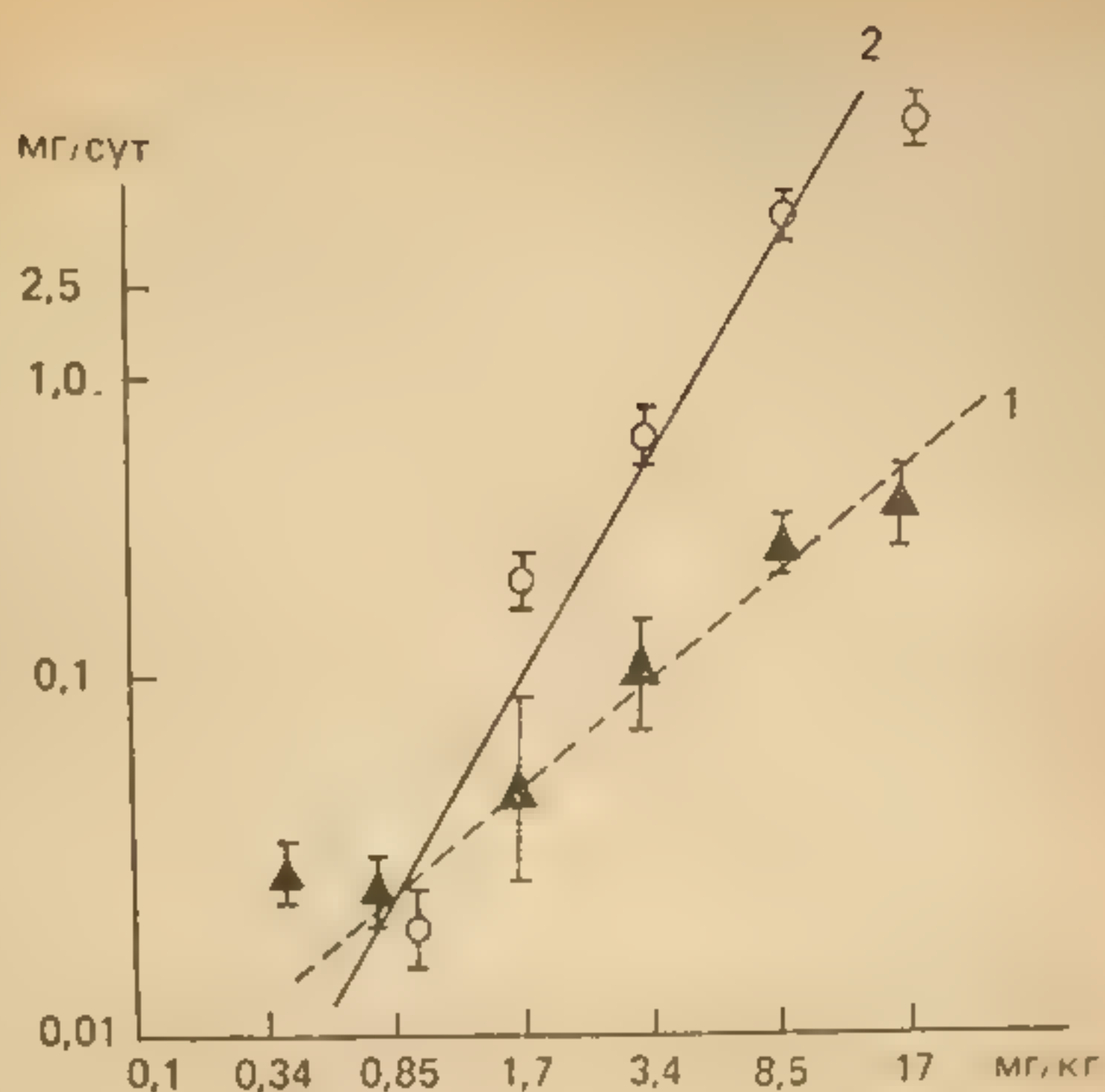


Рис. 4. Превращение этиленimina (1) в моноэтанолamin (2) и выведение их с мочой в течение суток после введения крысам внутрь.

Эти процессы, наряду со связыванием с естественными комплексами (глюкуроновые, серные кислоты и др.), с различными способами обезвреживания путем метаболических превращений или массивного выведения, освобождают внутреннюю среду организма от химических «загрязнений», снижают концентрацию последних ниже порога структурно-функционального реагирования.

Повышение порогов возбуждения. Пороги возбуждения специфических и неспецифических рецепторов при конкретных химических воздействиях могут повышаться за счет рефлекторных, нейрогуморальных, а также регенерационных и репаративных процессов. Так, например, по П. В. Симонову, первой фазой общей реакции на возрастающее внешнее раздражение является защитное торможение живых систем (снижение порогов реагирования). Л. Г. Охнянская в качестве одного из важных критериев истинной физиологической адаптации предлагает «снижение чувствительности к действующему началу с характерной общей минимизацией взаимодействия организма со средой, обеспечивающей его жизнедеятельность в соответствии с принципом оптимальности и, в частности, максимальной эффективности использования энерготрат».

Все рассмотренные процессы адаптации и дезадаптации к химическим факторам среды обитания тесно связаны между собой, и во многих случаях затруднительно их дифференцировать. Например, метаболизация до менее токсичных продуктов (или до более растворимых) трудно выделяется на фоне изменившейся почечной, печеночной, кожной и другой элиминации как первичного вещества, так и различных продуктов его превращения.

Как было показано выше, выделение бензола с выдыхаемым воздухом практически не зависит от интенсивности воздействия. Вместе с тем во многих других случаях имеют место нарушения гомеостатической регуляции путем торможения выведения — этого важнейшего механизма адаптации — излишнего количества чужеродных (или естественных) для организма веществ. Наиболее существенную роль эти нарушения играют в случае отсутствия выраженной метаболизации экзогенного продукта. Так, Н. М. Мальцевой на примере дихлорида метилена было показано, что величины, характеризующие скорость выведения яда из организма ($T_{биол}$) при воздействии на уровне смертельных концентраций (доз), меньше, чем на уровне пороговых, а при воздействии на уровне пороговых и подпороговых концентраций они практически одинаковы (табл. 13). Таким образом, зависимость времени выведения от действующей концентрации неметаболизируемых ядов может служить основой для определения их критического уровня.

Воздействие дихлорида метилена при монотонном и интермиттирующем режимах с определением содержания яда в крови

Зависимость
($T_{биол}$) CH_2Cl_2

Уровни воз-
действия,
(мг/л)

$1/10$	Lim_{ac} (0,1)
	Lim_{ac} (1)
	LC_{50} (50)

и одновременно
что его соде
ко при мон
первоначал
циональных
интермитти
оставалось
нарастали.
монотонном
при интерм
процесс. Од
быть умень
организма.

Н. Б. П
в организме
личество эт
болизма и
гомеостаза.
истощения
морфофунк
с этим ука
как призна
Другими
если его к
обезврежен
щества, чу
субстанций

Таблица 13

Зависимость скорости выведения ($T'_{1/2}$) CH_2Cl_2 из организма от уровня воздействия

Уровни воздействия, (мг/л)	$T'_{1/2}$ (мин)	
	Быстровыводящаяся фракция	Медленновыводящаяся фракция
$1/10 \text{ Lim}_{ac}$	$7,2 \pm 1,8$	41 ± 11
Lim_{ac} (0,1)	$7,0 \pm 1,6$	45 ± 10
LC_{50} (1)	$17,2 \pm 1,8$	118 ± 18
LC_{50} (50)		

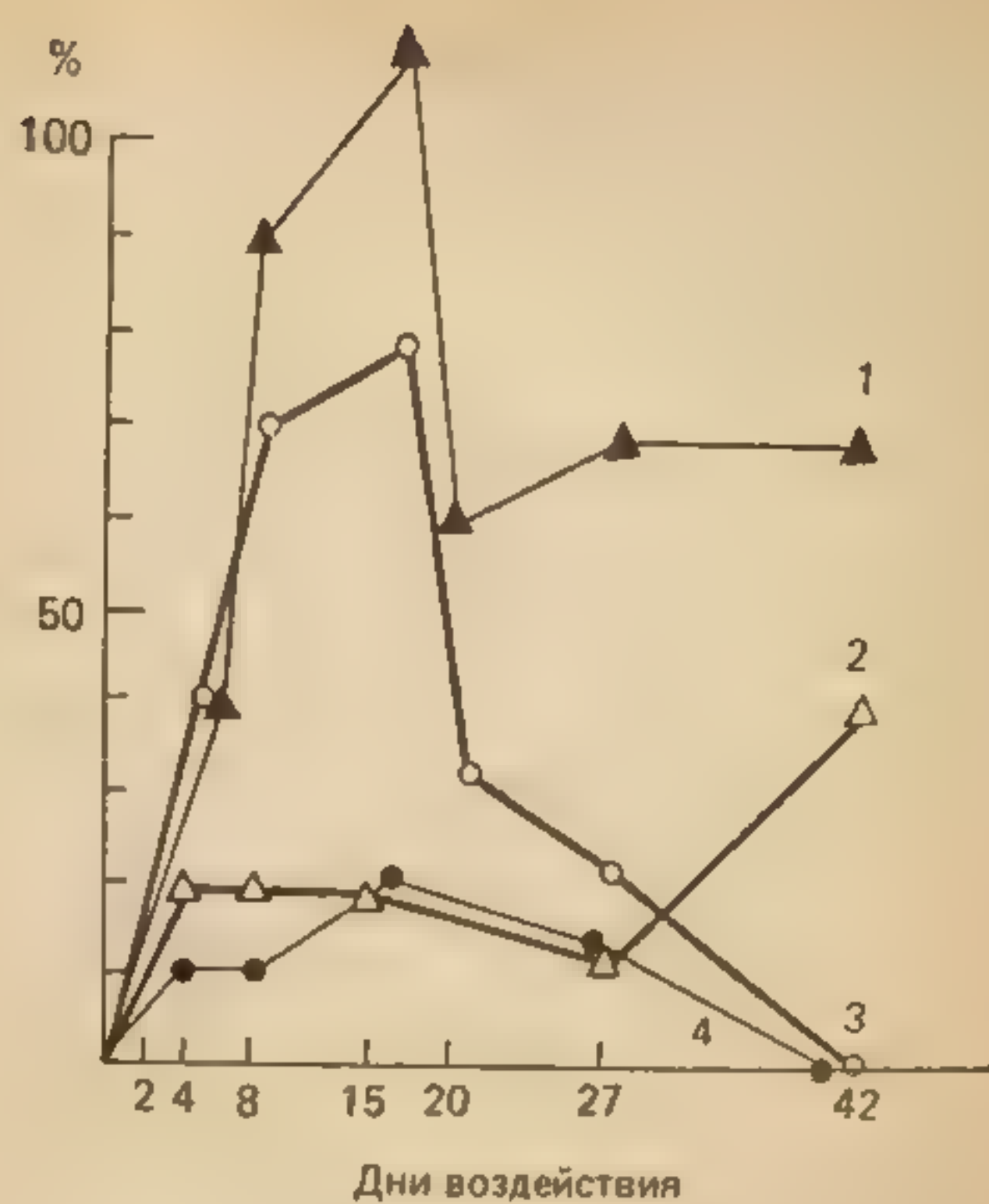


Рис. 5. Динамика содержания метилена в крови (1, 3) и изменение функций (2, 4) при интермиттирующем (1, 2) и монотонном (3, 4) введении в одинаковых дозах (начальный уровень — 100 %).

и одновременно функционального состояния организма показало, что его содержание возрастает при обоих режимах (рис. 5). Однако при монотонном воздействии оно постепенно снижается до первоначального уровня. При этом отмечалось исчезновение функциональных изменений. Содержание яда в крови в условиях интермиттирующего воздействия, достигнув определенного уровня, оставалось повышенным. В то же время изменения функций нарастали. Применение нагрузок позволило заключить, что при монотонном режиме развивается физиологическая адаптация, а при интермиттирующем — скрыто протекающий патологический процесс. Одной из причин такого различия, по-видимому, может быть уменьшение скорости выведения дихлорида метилена из организма.

Н. Б. Губиной установлено, что при воздействии толуола в организме рабочих-печатников накапливается значительное количество этого вещества. Быстрое обезвреживание путем метаболизма и выведения метаболитов обеспечивает сохранность гомеостаза. Накопление толуола свыше 400 мг в результате истощения систем его превращения и выведения вызывает морфофункциональные изменения в крови рабочих. В связи с этим указанное количество толуола в крови расценивается как признак пограничного состояния между нормой и патологией.

Другими словами, вещество становится ядом в том случае, если его количество, попавшее в организм, не может быть обезврежено. В связи с этим вопрос о «ксенобиотиках» (т. е. веществах, чуждых жизни) далеко не прост. Большинство «чуждых» субстанций присутствует в пище в качестве микропримесей

(иногда и в макроколичествах). Это — спирты, цианиды, соединения, амины, имины, нитро-, нитрозо- и азосоединения, полициклические ароматические углеводороды, например бенз(а)пирен, и большое количество других соединений. Известно, например, что среднегодовое поступление бенз(а)пирена с пищей в организм человека составляет 1—2 мг.

В принципе, каждое из этих веществ может обладать потенциальной токсичностью. Физиологическая роль этих веществ вполне ясна, однако может быть высказано предположение о необходимости указанных субстанций для жизнедеятельности организмов (с учетом изменений питания). Во всяком случае, дополнительные витамины и другие микрофакторы питания открываются каждый год. К этому необходимо добавить микропримеси к питьевой воде, не учитываемые ГОСТ, как и продукты биотического и абиотического превращения. Следует также учитывать, что в желудочно-кишечном тракте происходит разложение пищи, а также синтез многих веществ бактериями кишечника (как известно, образуются такие высокотоксичные соединения, как сероводород, трупные амины и др.).

Особо стоит вопрос о «чужеродности» искусственных полимеров. Во-первых, многие из них должны квалифицироваться как вещества нейтральные (индифферентные). Во-вторых, искусственные полимеры могут включаться по аналогии с естественными в питательные циклы некоторых организмов (известно, что синтетические ткани, пищевой полиэтилен поедаются некоторыми насекомыми). Таким образом, проблема качественной чужеродности внешних субстанций в определенной мере преувеличена, и на первое место выходит количественное несоответствие, рождающее новое качество.

В основе феномена токсичности, наряду со свойствами веществ, во взаимодействие с которыми вступают организмы, лежит видовая и индивидуальная чувствительность. Это явление широко используется при скрининге антибиотиков и пестицидов, когда вещества оказываются в сотни раз менее токсичными для человека, чем для патогенных микроорганизмов и вредителей сельского хозяйства (вопрос подробно рассмотрен Ю. С. Каганом, 1983). Явления избирательной чувствительности известны и среди одного класса, например среди млекопитающих, что объясняется условиями филогенеза (питание в естественных условиях жизни растениями, содержащими алкалоиды, зараженность пастбищ гнездами ядовитых пауков и т. п.).

Вместе с тем фактические данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев токсичность одного и того же яда для лабораторных грызунов (мышь, крыса, морская свинка, кролик) близка и не превышает ошибки опыта, которая приближается к $\pm 150\%$. Так, из 52 веществ, которые приведены в книге И. В. Саноцкого и И. П. Улановой (1975), только $1/3$ имела повышенный коэффициент видовой чувствительности (КВЧ) (≥ 4).

причем
КВЧ =
ния); 8
тельн
ские св

Больш
сравнен
грызуно
чительн
ным вид
разница
ния бар
для нит
человека
торных
укладыв

Прич
не ясна
(всеядно
социальн
нагрузки
общие за

Вмест
размеры
тела к
процессы
нентам с
многое з
веществ,
факторов.

Напри
наиболее
у человек
обменных
ческие да
также не

Наши
массы тел
«физическо
по-видимом
достаточно
чувствитель
новом оп
систем, отве
нов Л. А., I
чаются, как
ные измене
продуктам.

причем он укладывался в один порядок: максимальный $KVЧ = 10,9$ — для *n*-нитротолуола; 9,1 — для никотина (основания); 8,5 — для этанола. В последнем случае наименее чувствительными оказались крысы, наиболее чувствительными — морские свинки.

Большая разница видовой чувствительности определяется при сравнении смертельных доз ряда веществ для лабораторных грызунов и человека. Так, из 32 веществ у 13 оказались значительные различия в токсичности между наиболее чувствительным видом животных и человеком, причем для ряда веществ разница выходила за пределы одного порядка ($KVЧ$ для соединения бария — до 34, для метанола — 26, для карбофоса — 32, для нитробензола — 30). Только в 8 случаях чувствительность человека оказалась несколько ниже чувствительности лабораторных животных (не более чем в 2 раза, что полностью укладывается в ошибку измерений).

Причина высокой чувствительности человека к ядам не вполне ясна. Возможно, здесь, наряду с особенностями питания (всеядность) и обмена веществ, играют роль дополнительные социальные нагрузки (нейропсихический стресс, физические нагрузки, вредные привычки, применение лекарств, перенесенные общие заболевания).

Вместе с тем существующее положение о том, что чем меньше размеры млекопитающего, тем больше отношение поверхности его тела к массе и, соответственно, чем выше окислительные процессы, тем оно более чувствительно к химическим компонентам среды обитания, требует ограничения. По-видимому, многое зависит от групповой характеристики действующих веществ, от точки их приложения в живом организме и других факторов.

Например, Л. А. Тиуновым и соавт. было показано, что наиболее близкая видовая чувствительность к гемолитикам у человека и белой крысы, хотя масса тела и интенсивность обменных процессов у этих видов сильно различаются. Фактические данные о токсичности ряда веществ для разных видов также не укладываются в указанную концепцию (табл. 14).

Наши рассуждения не имеют целью опровергнуть «закон массы тела» для ряда неспецифических ядов, обладающих «физической» токсичностью. Для них эти общие закономерности, по-видимому, пригодны в большей степени. Однако существует достаточно данных, позволяющих предполагать, что видовая чувствительность к весьма многочисленной группе веществ в основном определяется видовыми особенностями биохимических систем, ответственных за детоксикацию того или иного яда [Тиунов Л. А., 1981]. У части популяции одного и того же вида встречаются, как на это было указано выше, генетически обусловленные изменения чувствительности к экзогенным (и эндогенным) продуктам. Для примера в табл. 15 приводится краткая сводка

Таблица 14

Токсичность (ЛД₅₀) некоторых соединений для животных разных видов и человека в зависимости от массы тела, в мг/кг

Вещество	Вид (масса тела)					
	Мышь (20 г)	Крыса (200 г)	Морская свинка (500 г)	Кролик (3000 г)	Человек (7·10 ⁴ г)	
					расчет- ная	факти- ческая
Метанол	6000	11 000	—	5500	10 000	400
CCl ₄	9500	8	4600	4800	1 800	480
BaCO ₃	200	100	220	—	200	16
Карбофос	1000	2 000	500	—	200	25
BaCl ₂	400	480	—	180	30	6

Таблица 15

Генетически обусловленная вариабельность чувствительности человека к химическим агентам

Вещество	Эффект	Частота проявления эффекта	Предполагаемая причина
Саксаметониум	Гиперчувстви- тельность	1:2000	Атипичная (ме- нее активная) аце- тилхолинэстераза или уменьшенный синтез АХЭ
Галотан, мето- ксифлюран (анесте- тики)	Злокачествен- ная гипертермия	1:20 000	Нарушение вну- триклеточного ме- таболизма каль- ция
Дебризоквин	Гиперчувстви- тельность	7—9 % жителей Кавказа	Торможение ги- дроксилирования, изменение белка цитохрома Р-450, 20—50 % гемогло- бина в форме HbS
Вещества, вызы- вающие гипоксию	Сосудистые кри- зы, инфаркты се- лезенки	7—9 % американ- ских негров	
Раздражающие вещества	Эмфизема лег- ких	5—10 % популя- ций	Снижение кон- центрации α-анти- трипсина в сыво- ротке крови

частоты увеличения чувствительности человека к некоторым веществам, построенная на данных литературы.

Данные об изменениях чувствительности к воздействиям, связанных с наследственными особенностями организма, можно было бы расширить. Что касается приобретенных свойств, определяющих восприимчивость особей к тому или иному химическому компоненту среды обитания, то показательными являют-

ся данн
Наприм
данные,
чувстви
различн
чивается
тан) при
белка в д
тельные
ности жи
питания
вин, нап

Данн
сенных бо
чувствите
творчески
С. А. Ч
моделиро
экспериме
следствии
ния на чув
ных к те
вам в низ
случаях по
чувствите
родны, по
ний. Как
данным) и
с веществ
органы, не
занные стр

Условия

Питание
Повышение

Групповое
ние животных
Сильный
(грубая фикса
ском положени
Слабый стре
ние в пенале)

ся данные о влиянии питания. Например, как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 16, чувствительность животных к различным пестицидам увеличивается в 1,3—39,8 раза (каптан) при снижении содержания белка в диете. Еще более значительные колебания чувствительности животных при изменении питания описаны при воздействии, например, тиомочевинами.

Данные о значении перенесенных болезней для изменения чувствительности к ядам противоречивы. По материалам С. А. Черкинского и соавт., моделирование заболеваний в эксперименте не оказывало впоследствии существенного влияния на чувствительность животных к тем или иным веществам в низких дозах. В других

случаях после перенесенных заболеваний наблюдалось повышение чувствительности. Однако в целом данные неполны и неоднородны, поэтому непригодны для каких-либо обобщающих суждений. Как правило, по здравому смыслу (а не по фактическим данным) не рекомендуется или запрещается вступать в контакт с веществами, поражающими кроветворение, паренхиматозные органы, нервную систему тем лицам, у которых нарушены указанные структуры и функции.

Таблица 16

Токсичность пестицидов для крыс линии Wistar, содержащихся в течение 28 дней на диете с различным количеством казеина

Пестициды	Отношение ЛД ₅₀ при нормальном (26 %) к ЛД ₅₀ при пониженном (3,5 %) содержании казеина в диете
Линдан	1,9(1,3—3,2)
Диазинон	1,9(1,6—2,4)
Хлордан	2,0(1,3—4,2)
Малатион	2,3(1,8—3,2)
Эндрин	2,5(1,8—3,3)
ДДТ	2,9(2,3—3,8)
Монурон	3,0(2,2—4,5)
Деметон	3,6(3,0—4,5)
Хлорпропан	5,0(2,9—5,7)
Эндосульфат	5,3(2,5—8,4)
Карбарил	6,5(5,2—8,0)
Паратион	7,6(5,2—11,7)
Каптан	26,3(17,8—39,8)

Таблица 17

Условия содержания животных, модифицирующие токсичность веществ

Факторы	Изменения токсичности
Питание Повышение температуры среды	Может изменяться в десятки и сотни раз В большинстве случаев не изменяется при условии отсутствия явного перегревания (для грызунов больше 36 °С) Токсичность судорожных ядов увеличивается до 10 раз Токсичность обычно повышается
Групповое или одиночное содержание животных Сильный зоопсихический стресс (грубая фиксация в нефизиологическом положении) Слабый стресс (одиночное содержание в пенале)	В большинстве случаев токсичность не изменяется

Некоторые сведения о влиянии условий проводимого на животных эксперимента на токсичность веществ приведены в табл. 17. Эти сведения свидетельствуют о том, что наибольшее значение для повышения стабильности данных о токсичности имеет стандартизация питания.

Явление токсичности (если исключить эндотоксины) представляет собой нарушение равновесия организма с внешней средой, т. е. такой случай, когда интенсивность химического воздействия превышает адаптационную емкость конкретной особи.

Таким образом, яд — химический компонент среды обитания по своему количеству (реже — качеству) не соответствующий врожденным или приобретенным свойствам организма и потому несовместимый с его жизнью. Токсичность является мерой несовместимости вещества с жизнью данного организма.

Определение токсичности как свойства вещества оказывать вредное воздействие на организм немеханическим путем слишком расширяет толкование термина, ибо не все формы вредного действия (например, канцерогенез) возможно связать с токсичностью как таковой (табл. 18). Вместе с тем при таком подходе явление неоправданно суживается до свойств вещества, тогда как токсичность является результатом диалектического взаимодействия чувствительности организма и свойств вещества.

Таблица 18

Сопоставление параметров токсичности и бластомогенного эффекта для некоторых химических веществ (по материалам литературы)

Химическое соединение	LD ₅₀ (мг/кг)	LC ₅₀ (мг/м ³)	Порог бластомогенного действия	Вид животного
Диметилсульфат	140 (перорально)	280	1,62 мг/м ³	Мышь
Этиленмин	17 (перорально)	—	6,5 мг/кг	Мышь
Винилхлорид	500 (перорально)	185 000	2,6 мг/м ³	Крыса
Этилфенилтиурам	8400 (в брюшину)	—	50 мг/кг (в желудок)	Мышь
Неозон Д	Более 12 000 (перорально)	—	20 мг/кг	Крыса Мышь

При всей лабильности и динамичности понятия токсичности (одни и те же вещества могут быть и ядами, и не ядами, как видно из табл. 19) некоторые вещества лишь частично несовместимы с жизнью конкретных биологических объектов, тогда как другие несовместимы с ней в резко выраженной степени. Различия в токсичности, как известно, достигают кратности десятков или даже сотен миллионов раз.

Приблизит

Микро
и

Фтор
Цинк
Медь
Железо
Марганец
Йод
Кобальт
Витамин А
Витамин В₁
Витамин В₂
Витамин РН
Витамин В₆
Фолиевая к
Витамин В₁₂
Витамин С
Витамин D₂

Разрабо
сти [Мед
Hoyle P.
на класс
(концентр
границы
классифик
различают
Сравнение
ся, как пр
хотя изве
с биосубст
ях. Для эк
может оказ
быть вклю
и, наоборот
в разные кл
гольников
ных веществ
быть включ
этилмеркур
CL₅₀ около
токсичности
Для экск
классификац

Таблица 19

Приблизительные дозы микроэлементов и витаминов для человека (мг/кг в день)

Микроэлементы и витамины	Недостаточ- ность в диете, вызываю- щая заболе- вание	Нормальное со- держание в пище	Терапевтиче- ские дозы	Смертельные дозы
Фтор	0,05	0,05—0,1	50	200
Цинк	0,1	0,1—1,0	5	80
Медь	0,2	0,2—1,0	5	8
Железо	0,01	0,01—0,1	5	80
Марганец	0,0005	0,0005—0,01	0,05	70
Йод	0,001	0,001—0,005	0,01	50
Кобальт	0,0005	0,0005—0,005	0,03	10
Витамин А	—	0,02	0,43	2000
Витамин В ₁	—	0,04	1,0	250
Витамин В ₂	—	0,05	0,2	560
Витамин РР	0,06	0,3	4,0	3500
Витамин В ₆	0,14	0,04	1,4	4000
Фолиевая кислота	0,07	0,006	0,14	100
Витамин В ₁₂	0,3	0,00001	0,14	3
Витамин С	0,07	1,0	8,0	2300
Витамин D ₂	—	0,18	36,0	4

Разработан ряд классификаций веществ по оценке токсичности [Медведь Л. И. и др., 1968; Заугольников С. Д. и др., 1978; Hoyle P. et al., 1957]. Предусматривается разделение веществ на классы в зависимости от величины среднесмертельных доз (концентраций), путей поступления яда в организм и др. Однако границы классов часто выбраны произвольно. Например, по классификации Р. Ногге и Т. Стернера (1943), отдельные классы различаются в 3, 5, 6, 10, 20 раз по действующим концентрациям. Сравнение токсичности в большинстве классификаций проводится, как правило, по единицам массы, что удобно для практики, хотя известно, что химические соединения обычно реагируют с биосубстратами в молекулярных, ионных и прочих отношениях. Для экспериментальных исследований подобного разделения может оказаться недостаточно, так как в отдельные классы могут быть включены вещества с резко отличающейся токсичностью и, наоборот, близкие по токсичности вещества могут попасть в разные классы. Например, согласно классификации С. Д. Заугольникова и др. (1978), в первый класс — чрезвычайно токсичных веществ (CL_{50} менее 1 мг/л, LD_{50} менее 1 мг/кг) — должны быть включены такие вещества, как зарин (CL_{50} 0,001 мг/л), этилмеркурофосфат (LC_{50} 0,008 мг/л) и соединения, имеющие CL_{50} около 1 мг/л, т. е. вещества, отличающиеся по степени токсичности в 1000 раз.

Для экспериментальных задач целесообразна непрерывная классификация токсичности, предложенная нами [Саноцкий И. В.,

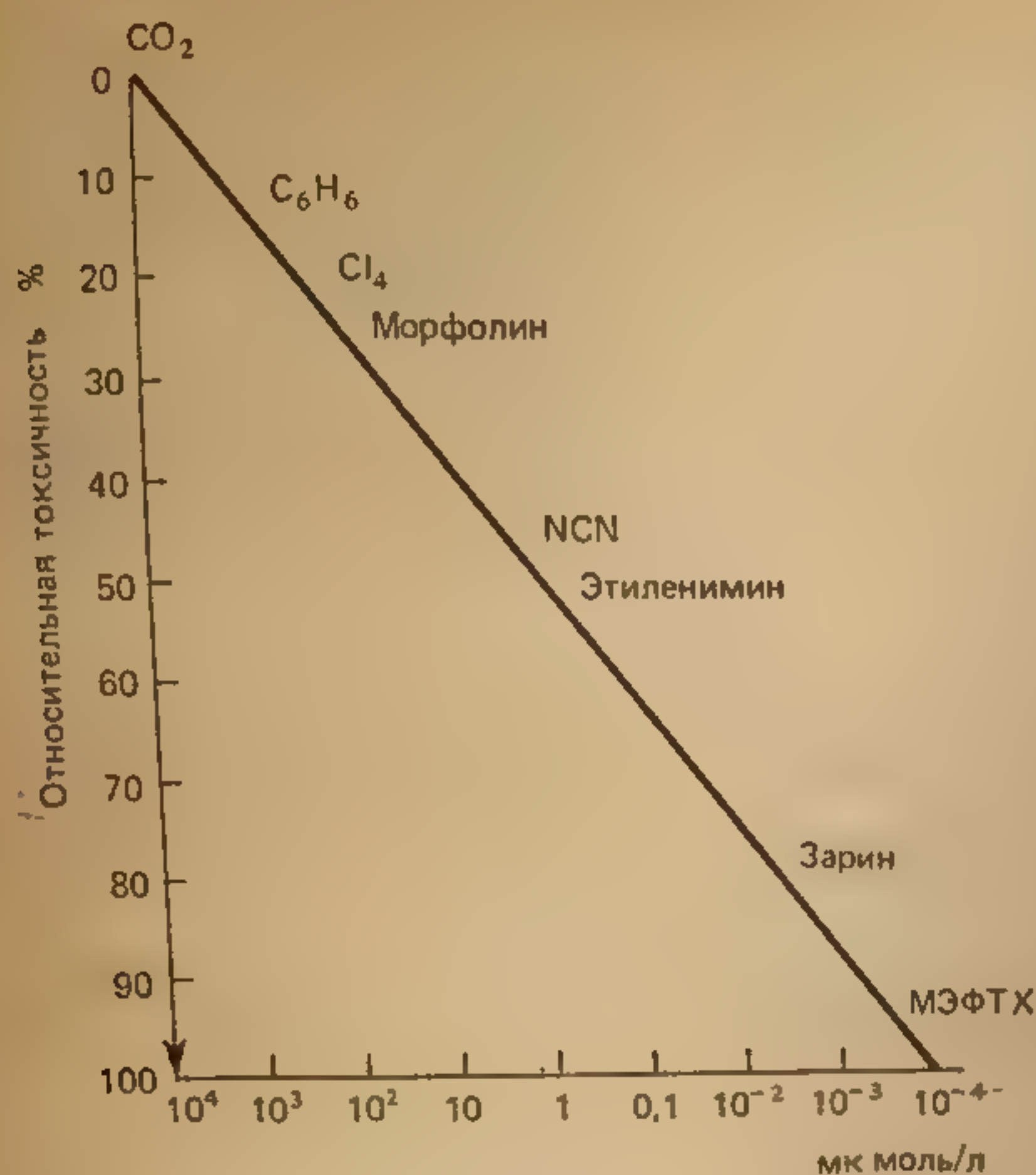


Рис. 6. Непрерывная шкала токсичности. По оси абсцисс — концентрация вещества в воздухе, вызывающая гибель 50 % мышей в течение 2 нед при экспозиции 2 ч.

1967] (рис. 6). По оси абсцисс — концентрация вещества во вдыхаемом воздухе, вызывающая гибель половины популяции белых мышей при экспозиции 2 ч и последующем наблюдении в течение 2 нед; по оси ординат — относительная токсичность. За 100 % токсичности принята величина, обратная смертельной концентрации метилэтоксифосфорилтиохолина (МЭФТХ), соответствующая 0,0001 мкм/л; в качестве практически безвредного вещества (0 % токсичности) были выбраны метан и углекислый газ, смертельные концентрации которых составляют 10 000 мкм/л. Промежуточные значения относительной токсичности опреде-

ляют по графику. Указанная классификация дает представление о сравнительной токсичности веществ.

Рассмотренное понятие токсичности в профилактической токсикологии и соответствующее ему диалектическое понятие яда лежат в основе принципов предупреждения вредного действия химических соединений на животных и человека

Безопасные уровни воздействия химических соединений

Как следует из изложенного выше, безопасные уровни воздействия химических соединений, поступающих в организм из объектов окружающей среды, — это те уровни, которые укладываются в «привычные» границы гомеостаза и в конкретных условиях времени не вызывают напряжения защитных систем. При достижении определенной (критической) интенсивности воздействия происходит переход одного качественного состояния биологического субстрата или целостного организма в другое качественное состояние. Это и есть порог вредного действия, т. е. такая минимальная концентрация веществ в объектах внешней среды, при воздействии которой в организме возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (компенсированная) патология.

Иногда пороговое действие химических веществ пытаются объяснить с позиций широко известного в физиологии закона

Схема

«Все или н
жителя, в
ную реакц
гают, что
с одной м
ный клон
Эти предп
даже како
«прорвется
пить в реа
ного энерги

Для иллюстрации алкилирования же биополимера кислородом других случаев энергетически гуанине в слеза более чем

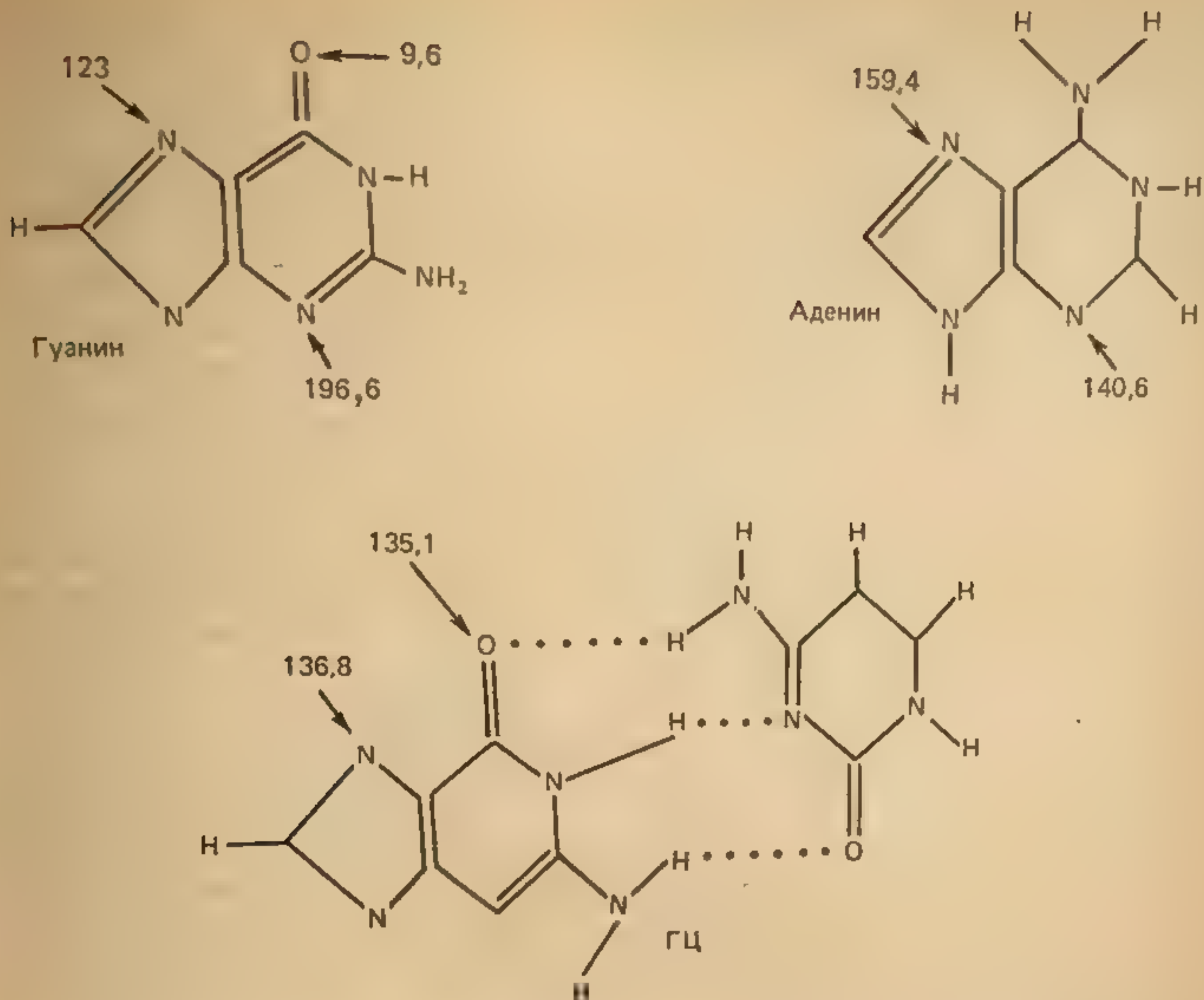


Схема 32. Взаимодействие алкилдиазония с фрагментами ДНК (стрелками показаны энергии активации реакции в кДж/моль).

«все или ничего», в соответствии с которым при любой силе раздражителя, включая и пороговую, возбудимая ткань дает максимальную реакцию. Апологеты беспороговой («линейной») теории полагают, что уже встреча одной молекулы химического раздражителя с одной молекулой нуклеиновой кислоты может породить дефектный клон клеток, способный перейти к потомству. Разумеется, эти предположения не выдерживают критики, поскольку, если даже какое-то число молекул химического загрязнителя среды «прорвется» через барьеры систем защиты, оно не сможет вступить в реакцию с биосубстратом, пока не достигнет определенного энергетического предела.

Для иллюстрации на схеме 32 показан энергетический порог алкилирования алкилдиазонием молекул гуанина и аденина, а также биополимеров на их основе. Только в одном положении (у атома кислорода в гуанине) энергетический порог низкий, во всех других случаях он соответствует 123—196,6 кДж/моль, причем энергетический порог реакции с тем же атомом кислорода в гуанине в случае вхождения последнего в биополимер повышается более чем в 10 раз и составляет 136,8 кДж/моль. Указанные

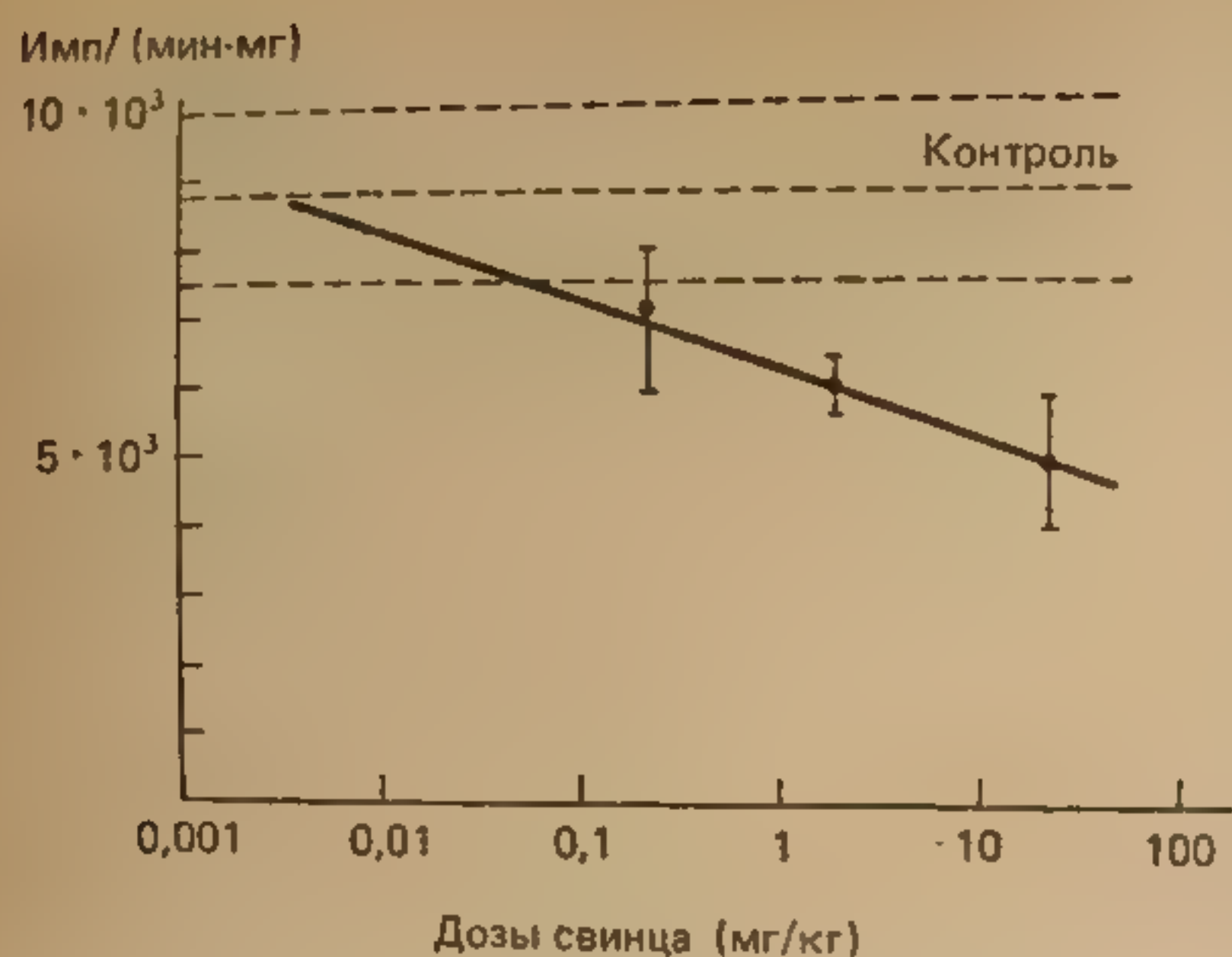


Рис. 7. Включение ^{32}P в РНК митохондрии семенников крыс при воздействии свинца.

Вместе с тем реакция химического мутагена с носителем наследственности еще не означает выход нового клона клеток в связи с широко развитыми механизмами репарации измененных нуклеиновых кислот, иммунной защитой и другими механизмами.

Для нас очевидно, что повреждение наступит лишь тогда, когда скорость процессов деструкции v_d превысит скорость процессов регенерации v_r .

В случае $v_r > v_d$ повреждение не развивается. В случае $v_r = v_d$ результаты нестабильны.

На рис. 7 показано, что зависимость торможения синтеза нуклеиновых кислот экзогенными химическими агентами (этиленмином, свинцом — данные Е. Я. Голубович, 1965) линейна и имеет порог, на уровне которого были предложены соответствующие санитарные стандарты, ограничивающие загрязнение окружающей среды.

В общей форме ранее нами была описана зависимость концентрации (дозы) яда на рецепторе (D_r) от интенсивности процессов обезвреживания. Недавно мы внесли дополнения:

$$D_r = D_o - (D_{\text{met}} + D_{\text{ex}} + D_{\text{dep}} + D_{\text{memb}}),$$

где D_o — доза, введенная в организм; D_{met} — доза, метаболически обезвреженная; D_{ex} — доза, выведенная из организма; D_{dep} — доза, депонированная в инертное депо; D_{memb} — доза, задержанная на мембранах.

Опыты показывают, что с уменьшением дозы яда, введенной в организм, относительная величина части уравнения, заключенной в скобки, увеличивается и становится равной D_o . Это означает, что доза на рецепторе становится равной нулю:

$$D_r = 0 \quad \text{при} \quad D_o = D_{\text{detox}}.$$

факты свидетельствуют о необходимости при дозах $10^{10} - 10^{20}$ мг алкилирующего агента 1 моль нуклеиновой кислоты для осуществления реакции. Имеющиеся литературные косвенные данные подтверждают описанную ситуацию: показано, что для реализации одной доминантной летальной мутации на грызунах необходимо не менее $2 \cdot 10^{13}$ «актов метилирования» тестикулярной ДНК.

И обр...
ленного...
защитны...
черпанны...
и затем в...
ходом. Са...
разить ли...
жизни су...
кретным у...
тов (пуст...
ческих пе...
нетически...
деструкции...
мости от л...
та, от фа...
ной иннер...
ность биос...
рость восс...
придается...
Указанные...
минимальн...
(«переноси...
пороговых...

Не всяк...
гическую с...
суть пробле...
трудности...
порогов фи...
подсистемы...
Для услови...
вании собст...
лить нескол...

1. Выход...
намической...
показателей...
ного контро...
1981; Санол...
1975].

2. Отлич...
ные нагрузк...
показателя...
ков С. Д. и д...
ва И. П., 197...

3. Изме...
частоте дост...
в условиях п...
все изменени...
ческой нормы...

И обратно, как это было описано выше: начиная с определенного количества вещества, попавшего в организм, мощности защитных систем оказываются сперва напряженными и затем исчерпанными, что соответствует вначале порогу вредного действия и затем выраженной интоксикации с возможным смертельным исходом. Само собой разумеется, любая формализация способна отразить лишь основное направление развития процесса. В реальной жизни существует масса его особенностей, применительно к конкретным условиям. Так, в случае образования активных метаболитов (пусть короткоживущих) типа свободных радикалов, органических перекисей и др. на первое место, наряду с токсикокинетическими критериями, выходят токсикодинамические: скорость деструкции биоструктур, например клеточных мембран, в зависимости от локальной концентрации образующегося активного агента, от фазы клеточного цикла, гормонального фона, вегетативной иннервации и других факторов, определяющих чувствительность биоструктуры, ее способность к регенерации, а также скорость восстановления. Помимо всего прочего основное значение придается биологической значимости поражаемых структур. Указанные процессы могут являться критериальными при оценке минимальных действующих и максимальных недействующих («переносимых») количеств химического загрязнителя среды, т. е. пороговых величин.

Не всякое действие внешнего химического агента на биологическую систему можно рассматривать как вредное и в этом — суть проблемы. При установлении безопасного уровня воздействия трудности заключаются в практическом дифференцировании порогов физиологического действия веществ на организм (его подсистемы) и порогов вредного действия того же вещества. Для условий профессионального воздействия химикатов на основании собственных данных и данных литературы можно выделить несколько групп критериев вредности:

1. Выход за пределы $\pm 2\sigma$ (или $\pm 3\sigma$ — в генетике) динамической нормы, т. е. за пределы обычных сезонных колебаний показателей (но не простое достоверное отличие от параллельного контроля) [Заугольников С. Д. и др., 1978; Каган Ю. С., 1981; Саноцкий И. В., 1984; Саноцкий И. В., Уланова И. П., 1975].

2. Отличительная реакция на функциональные и экстремальные нагрузки (в обычном состоянии достоверных изменений показателя не выявлено — изменения скрыты) [Заугольников С. Д. и др., 1978; Каган Ю. С., 1981; Саноцкий И. В., Уланова И. П., 1975].

3. Изменение биологических ритмов, определяемое по общей частоте достоверных отклонений от параллельного контроля в условиях подострого или хронического воздействия (при этом все изменения находятся в пределах динамической физиологической нормы).

4. Стойкие отклонения (при условии достоверных отклонений от параллельного контроля), повторяющиеся при повторных исследованиях или сохраняющиеся в восстановительном периоде [Тиюнов Л. А., 1978].

5. Метаболические критерии вредности: изменение ключевых ферментов в системе ферментов; снижение активности вовлеченного в реакцию фермента при дополнительной нагрузке субстратом; уменьшение активности вовлеченного в реакцию фермента при одновременном увеличении количества субстрата; изменение соотношений активности ферментов одного цикла; компенсаторное увеличение активности фермента, для которого яд является субстратом; изменение соотношений интенсивности синтеза и расхода АТФ с активностью НАДФ и другие критерии [Тиюнов Л. А., 1976].

6. Токсико-кинетические критерии: относительное уменьшение выведения слабометаболизируемых ядов, относительное угнетение метаболизма экзогенных веществ; двойное превышение нормального уровня экскреции экзогенных веществ, которые одновременно являются естественными метаболитами, и др. [Саноцкий И. В., Уланова И. П., 1975; Кустов В. В. и др., 1980].

Для условий коммунального и бытового воздействия критерии вредности будут другими — более строгими, с учетом наличия в популяции детей, стариков, больных. В случае необходимых лекарственных воздействий критерии вредности, наоборот, смягчаются.

В любом случае суждение о степени вредности того или иного изменения жизнедеятельности под влиянием химического раздражения должно строиться на комплексе показателей (структурных, функциональных, молекулярных) с учетом амплитудно-временных колебаний реакции организма на химическое раздражение.

Колебания функциональных, структурных, молекулярных характеристик гомеостаза в динамической физиологической норме определяют необходимость отказа от четко фиксированных, тем более единичных или немногочисленных, сроков исследования при определении границ переходных процессов, возникающих при воздействии химических факторов среды обитания на организм. Так, например, выведение канцерогенов с мочой у крыс при воздействии $ZnCl_2$ в дозе $1/10 \text{ Lim}_{ac}$ при обследовании только на следующие сутки после затравки не выявляется, однако через 2 нед проявляется максимальный мутагенный эффект мочи крыс, подвергавшихся воздействию $ZnCl_2$.

Принятые ранее сроки изучения характеристик внешнего дыхания при исследовании эффектов раздражающих веществ, соответствующих показателей при действии гепатотропных, нейротропных, мутагенных и других ядов часто соответствовали латентной фазе или фазе преходящей нормализации и поэтому давали ложноотрицательные результаты.

Таким образом, сроки изучения реакции должны обеспечивать возможность воссоздания полной динамики явления. Для целей практического определения Lim_{ac} могут быть рекомендованы наиболее частые сроки максимальных отклонений (например, на 2-е сутки после воздействия), хотя эта рекомендация не абсолютна. Переход явления в свою противоположность (например, возбуждения в торможение или лечебного эффекта в усугубляющий в зависимости от дозы и фазы отравления), количества раздражителя в качестве реакции — хорошая иллюстрация преломления диалектических категорий в токсикологии.

При хроническом дискретном воздействии амплитудно-временная характеристика общего процесса взаимодействия яда и организма не может быть сведена к суммированию процессов, возникающих в ответ на каждое конкретное воздействие, составляющее хроническую экспозицию, ибо реактивность биологического субстрата меняется во времени (фаза первичной декомпенсации, физиологической адаптации, скрытый период, повторяющиеся фазы компенсации и декомпенсации, отдаленные эффекты, отставленные реакции, возникающие после весьма значительного скрытого периода и др.).

Амплитудно-временной анализ материала, полученного при изучении веществ разного характера действия, показал, что уклон в сторону амплитудных характеристик, их отличия от контроля, выход за пределы физиологических колебаний и т. д. имеет результатом одностороннюю и неполную информацию о взаимодействии химических факторов среды обитания и живых организмов, ибо изменение частоты биологических колебаний (периодов, фаз реакции) может оказаться единственным критерием вредного действия экзогенных (и эндогенных) химических соединений.

После определения порога однократного вредного действия вещества (не менее чем на двух видах экспериментальных моделей с применением комплекса показателей, а при гарантии полной безопасности — на добровольцах) уже возможно прогнозировать безопасные уровни воздействия на основе соотношений «структура — действие», физических и химических свойств, биологических параметров. Последний способ прогноза оказался наиболее точным, особенно при выраженной избирательности системного (специфического) действия, когда $Z_{sp} = \frac{Lim_{inter}}{Lim_{sp}}$, т. е. когда реак-

ции на уровне целостного организма (физическая и психическая работоспособность, адекватное поведение, реакции энергетического обеспечения и др.) развиваются на уровнях, более высоких, чем системные реакции (обладающие критерием вредности!).

В настоящее время наиболее разработана система прогноза безопасных уровней воздействия для веществ избирательного

раздражающего действия. Так, И. Г. Ивановым (1984) предложены уравнения регрессии для соответствующих расчетов. При этом в целом получается достаточно достоверным ($r=0,90, 0,97$). Это и понятно: чем большей избирательностью действия обладает вещество, тем яснее выявляется системный эффект в однократном эксперименте, и тем больше он приближается к порогу хронического действия, на уровне которого избирательность обычно стирается и на первое место выходят неспецифические изменения регуляторных систем (специфическая для данного яда картина хронической интоксикации возникает на уровнях значительно превышающих пороговый).

Интересны предложения по прогнозированию безопасных уровней воздействия химических соединений на основе изменений такой интегральной биохимической системы, как энергетическая. Весьма перспективным, хотя в настоящее время и менее точным, чем биологический способ, является способ расчета токсичности по интимным параметрам структуры испытываемой молекулы. Однако эта тема требует специального внимания и не может быть освещена с удовлетворительной полнотой в настоящем разделе. Что касается расчета безопасных уровней воздействия по обычным физическим и химическим свойствам, то в целом он недостаточно точен ($r < 0,5$), хотя в отдельных рядах близких по строению соединений указанный способ дает достаточно точные, а иногда и высокоточные (например, в рядах неорганических металлических люминофоров) результаты.

Перспективными являются разработки К. К. Сидорова по прогнозированию безопасного уровня воздействия на основе Lim с промежуточным прогнозированием Lim_{ch} и последующим определением коэффициента запаса (I_s) с учетом коэффициента видовых различий. В классической токсикометрии проводят хронические или пожизненные эксперименты на лабораторных моделях с последующей корректировкой экспериментально установленных безопасных уровней воздействий в эпидемиологических исследованиях. В свое время было много возражений, касающихся обоснования санитарных стандартов на лабораторных животных и других объектах. В настоящее время доказано, что в целом экспериментальные модели (разумеется, при наличии их комплекса) дают вполне удовлетворительные результаты: при острых воздействиях совпадения с чувствительностью человека отмечаются в 70 % случаев, при хронических воздействиях — в 95 % случаев.

Установление коэффициента запаса (I_s) — самая трудная и наименее формализованная часть токсикометрии. Предложенная И. В. Саноцким формула:

$$I_s = a \frac{KBIO \cdot Z_{ch}}{Z_{jc}}$$

должна быть дополнена в части детализации коэффициента пропорциональности (a) с учетом видовой чувствительности (как

это пред
парамет
большин
ных, с

Защита

В насто
токсикол
от химич
сверхсло
тов. Хими
ществ яв
лось, ест
кислот),
лящиеся
щей сред
и среды с
ную необ
же вещес
эффект»
ности.

На схе
многокам
камерные
разработа
мой в не
которая м
ции (с уче
Между т
ношения,
деления во
ных санита
ных уровн
разных ср

Разуме
аккумуляц
же учиты
безопаснос
ты, установ
на отдель
аккумуляц
органически

Как буд
реакций орг
ва и от сост
биологическ
жителя.

это предлагает К. К. Сидоров), характера действия яда и других параметров. В целом, однако, было показано, что подавляющее большинство санитарных стандартов, установленных на животных, с успехом проходят клинико-гигиеническую апробацию.

Защита биосферы от химических соединений

В настоящее время большое внимание уделяется интеграции токсикологии, гигиены, экологии и геохимии в защите биосферы от химических загрязнений. Биосфера, как известно, является сверхсложной динамической системой живых и неживых элементов. Химический компонент среды обитания популяций и их сообществ является ведущим, поскольку сама жизнь, как уже отмечалось, есть форма существования белковых тел (и нуклеиновых кислот), представляющих собой биохимические субстраты, находящиеся в постоянном обмене своих составных частей с окружающей средой. Наследственно закрепленное единство организма и среды обитания предопределяет как токсичность, так и жизненную необходимость определенного уровня содержания одних и тех же веществ в конкретных объектах биосферы. «Доза — время — эффект» — одно из частных выражений установленной закономерности.

На схеме 33 внешняя среда представлена в качестве сложной многокамерной системы экотоксикокинетики. Переходные межкамерные коэффициенты (которые, как это ни странно, в массе разработаны недостаточно) показывают, что критической системой в неживой части биосферы, как правило, является вода, которая может быть избрана интегральным показателем циркуляции (с учетом процессов распада и аккумуляции в каждой камере). Между тем, простейшие (и намеренно упрощенные) соотношения, такие как физико-химические коэффициенты распределения воздух/вода, показывают, что соотносимость установленных санитарных стандартов, выработанных на основании безопасных уровней воздействия общей дозы, попавшей в организм из разных сред, недостаточна. Ошибки достигают десятков раз.

Разумеется, роль движения веществ по пищевым цепям (биоаккумуляция, биodeградация, «летальный синтез») должна также учитываться при установлении интегральных уровней безопасности. Как об этом не раз писалось, санитарные стандарты, установленные только по непосредственному действию веществ на отдельные звенья биоантропоценозов, не предупреждают аккумуляцию в пищевых цепях (примером могут служить хлорорганические пестициды).

Как будет показано в гл. 7, обычной является многофазность реакций организма в зависимости от дозы (концентрации) вещества и от состояния организма. Многофазно во времени изменение биологического субстрата под воздействием химического раздражителя.

Антропогенные вещества

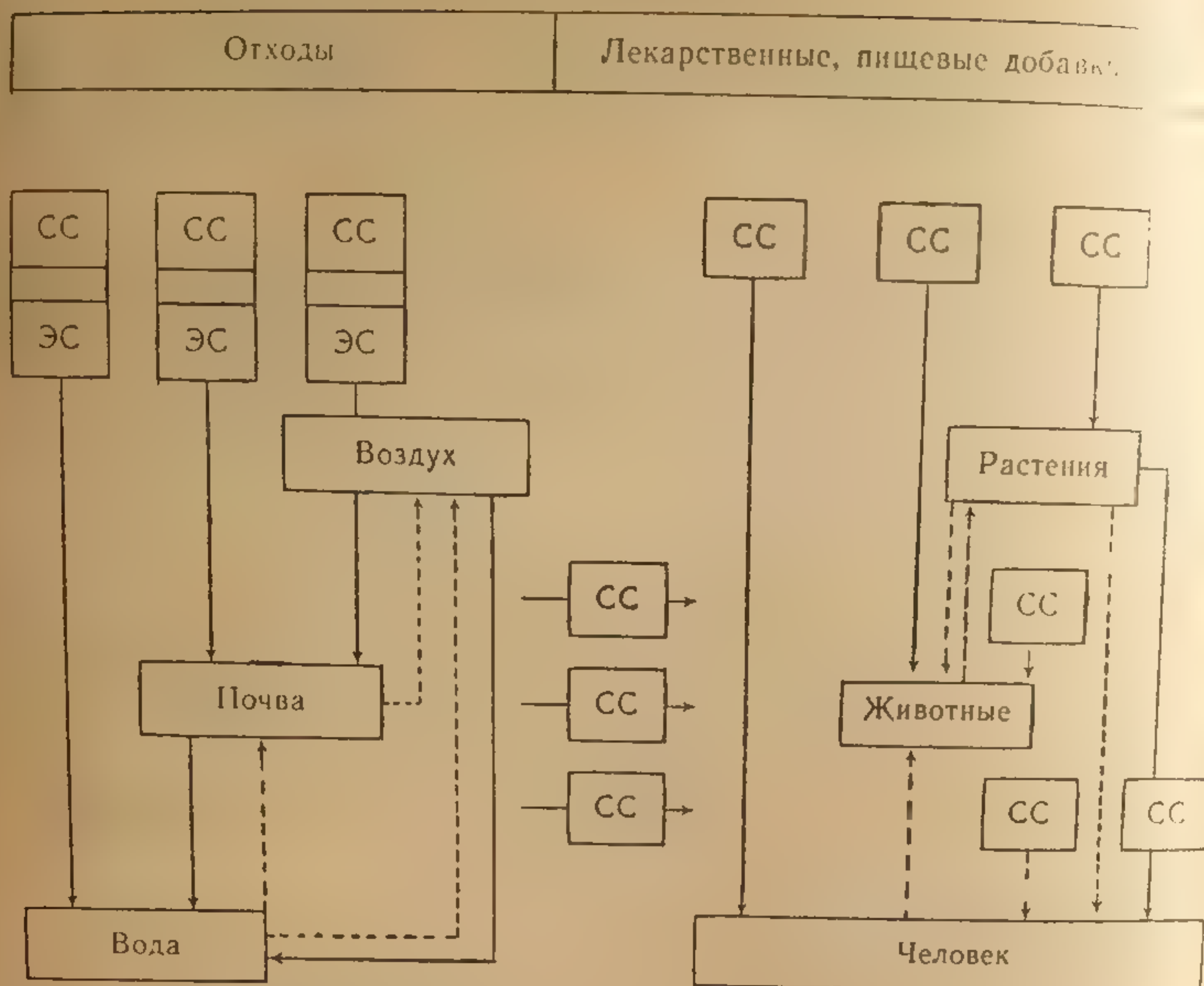
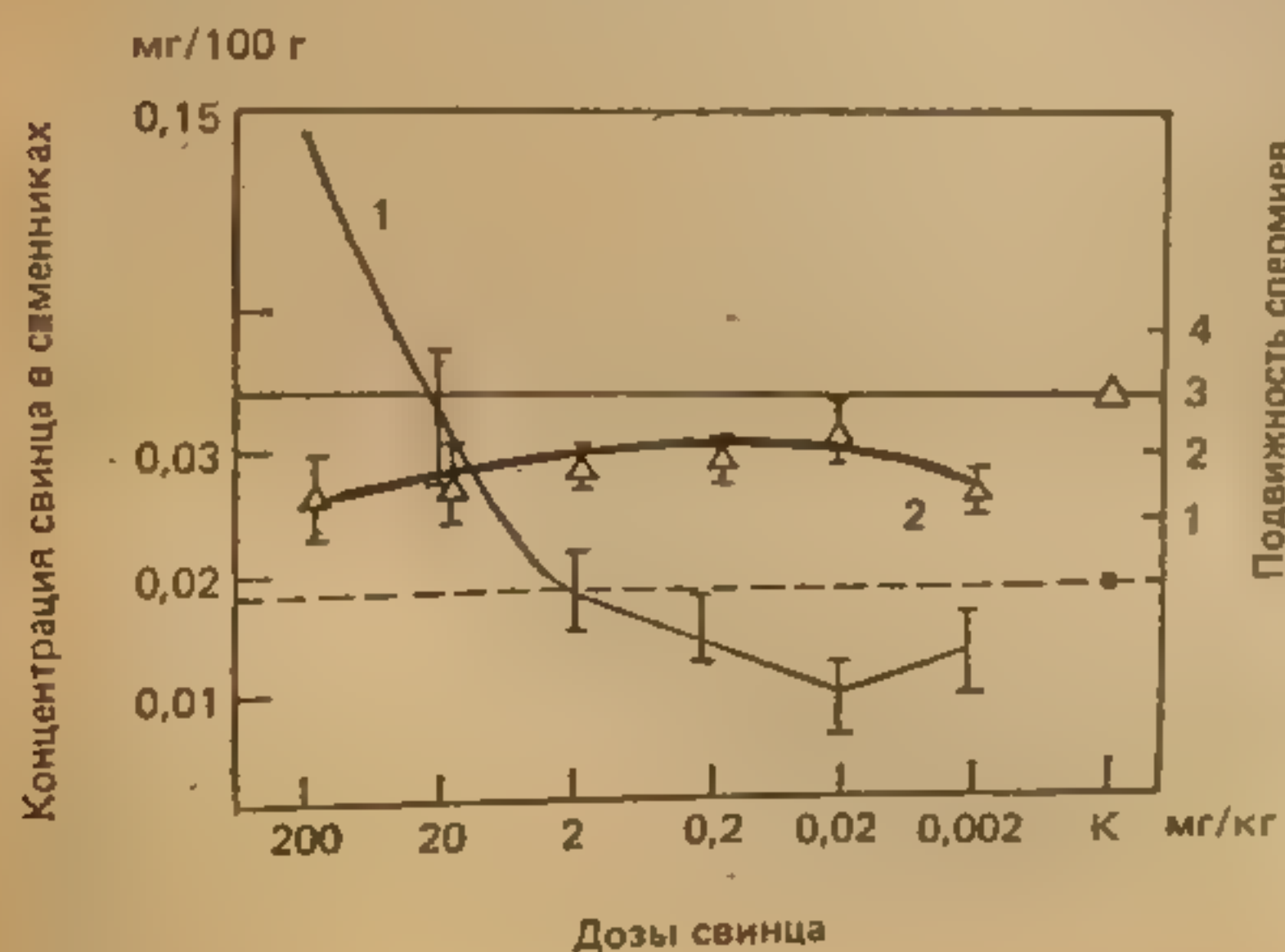


Схема 33. Экотоксикокинетика.

СС — санитарные стандарты ограничивающие загрязнения ЭС — экологические стандарты ограничивающие выбросы

Таким образом, уравнение Габера. ($V=Ct$) в целом не отражает существующих закономерностей. Например, прерывистые химические воздействия, хотя и равные по дозе, попадающей в организм, на высоких уровнях в целом оказываются более вредными, чем соответствующие постоянные воздействия. На низ-



ких уровнях разницы не наблюдается. На подпороговых уровнях, как правило, не наблюдается суммация раздражения как в случае применения отдельных ядов, так и в случае их комбинации, а прояв-

Рис. 8. Изменение содержания Pb в семенниках (1) и подвижности сперматозоидов (2) при введении разных доз ацетата свинца.

ляется так называемое «независимое действие», когда не требуется изменять уровень безопасности при одновременном поступлении веществ из разных сред.

Реакция конкретной биологической функции, как правило, прямо не зависит от количества экзогенного вещества, попавшего в биосубстрат — носитель этой функции. На рис. 8 показано содержание свинца в семенниках при введении разных доз ацетата свинца и подвижность сперматозоидов, взятых от тех же животных. На уровне малых доз не отмечается отличий в содержании свинца (если отбросить возможные парадоксальные реакции), но сохраняется снижение подвижности спермиев, что, как известно, является критическим показателем при установлении безопасного уровня воздействия этого элемента на организм. Поэтому метод расчета санитарных стандартов для стабильных (нерадиоактивных) соединений внешней среды на основе их содержания в так называемом органе-«мишени» является неправомерным.

В заключение следует указать, что проблема установления безопасных уровней воздействия и санитарных стандартов не только является важнейшей целью профилактической токсикологии, но и важнейшей социальной темой, лейтмотивом в предупредительной медицине.

ограничи

е отра-
ивистые
дающей
более
На низ-
нцы не
одпоро-
прави-
сумма-
как в
отдель-
случае
прояв-

ержания
подвиж-
(2) при
ацетата

Математическое моделирование механизмов адаптации и дезадаптации при повторяющемся химическом воздействии

Фазы хронической интоксикации. Ранее нами было показано, что механизмы токсического действия при повторном введении яда результируются в многофазный процесс, зависящий от характера токсического влияния, интенсивности воздействия (доза, концентрация, время), изучаемого показателя, зависящего от уровня организации биологической системы (молекула — клетка — ткань — орган — система — организм — популяция). Были выделены следующие фазы хронической интоксикации [Саноцкий И. В. и Уланова И. П., 1975]:

- фаза первичных реакций (фаза первичной декомпенсации);
- фаза физиологической адаптации (ее может не быть при высоком уровне воздействия);
- скрытый период (может остаться незамеченным или растянуться на значительную часть жизни);
- фаза компенсированной патологии;
- фаза декомпенсации.

При хроническом воздействии последние две фазы могут неоднократно сменять друг друга. Далее следуют отдаленные и отставленные (без предварительно выявляемых фаз патологии) эффекты.

Математическая модель процессов адаптации и дезадаптации

Известно, что фактическая кривая реакции биосистемы при повторном воздействии яда, как правило, оказывается ниже, чем теоретическая кривая, построенная по принципу простого суммирования однократных ответов (рис. 9). Разумеется, указанная закономерность зависит от уровня организации биологической системы, условий изучения реакции (изолированная подсистема или система в целом) и других обстоятельств. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что с каждым повторным воздействием биологический субстрат изменяется за счет процессов приспособления, которые могут быть объективно определены путем вычитания общих фактических (экспериментальных) значений того или иного показателя из теоретически рассчитанного кумулятивного эффекта. Исследования показали, что даже кратковременный период повторных химических воздействий характеризуется волнообразным процессом, в котором накоплению повреждающего эффекта противостоят защитные системы. Реакцию

организма
цесса хими
жение в о
цессов ада
чески можн
сать как
реакций н
воздействи

Посколь
казатели
реакции п
химических
имеют разл
ность,
представля
биологическ
относительн

$$A =$$

где A — ада
ЭЗ — экспе

При одно
в переноси
нальные из
В отличие о
плениям, во
действий яд
организм в с
воздействия
полного восс
вий описыва
ция) — врем
правило, про
ления и поэто
ных отклонен

Основой д
«доза (конце
модели завис
по которому
поступления
номоментное
ции имеет мес
зависит от кон
количество яд

¹ Описание и
ковым, Г. И. Сид
Т. А. Поповым, И

организма на повторяющееся химическое раздражение в отсутствие процессов адаптации теоретически можно было бы описать как простую сумму реакций на однократное воздействие (см. рис. 9).

Поскольку разные показатели биологической реакции при повторных химических импульсах имеют различную размерность, целесообразно представлять адаптацию биологической системы в относительных единицах:

$$A = \frac{TKЭ - ЭЗ}{TKЭ}, \quad (1)$$

где A — адаптация; $TKЭ$ — теоретический кумулятивный эффект; $ЭЗ$ — экспериментальные значения эффекта.

При однократном воздействии химических веществ на организм в переносимых дозах (концентрациях) структурные и функциональные изменения с течением времени восстанавливаются. В отличие от процессов приспособления к повторяющимся поступлениям, восстановительные реакции после однократных воздействий ядов через различные интервалы времени возвращают организм в состояние устойчивого равновесия. Если бы повторные воздействия химических веществ на организм начинались после полного восстановления, то реакция на каждое из этих воздействий описывалась бы математической моделью «доза (концентрация) — время — эффект». Однако повторные воздействия, как правило, происходят на фоне процессов незаконченного восстановления и поэтому приводят к накоплению структурно-функциональных отклонений.

Основой для построения $TKЭ$ служит математическая модель¹ «доза (концентрация) — время — эффект». Выбор структуры этой модели зависит от пути поступления вещества и от показателя, по которому оценивается воздействие. В условиях перорального поступления вещества в организм, как правило, происходит одномоментное введение полной дозы. При ингаляционной экспозиции имеет место растянутая во времени подача вещества, которая зависит от концентрации и продолжительности ингаляции (общее количество яда поступает неодномоментно).

¹ Описание и фактические данные представлены совместно с В. М. Глушковым, Г. И. Сидоренко, Ю. Г. Антомоновым, А. Б. Котовой, М. А. Пинигиным, Т. А. Поповым, И. П. Улановой (1978).

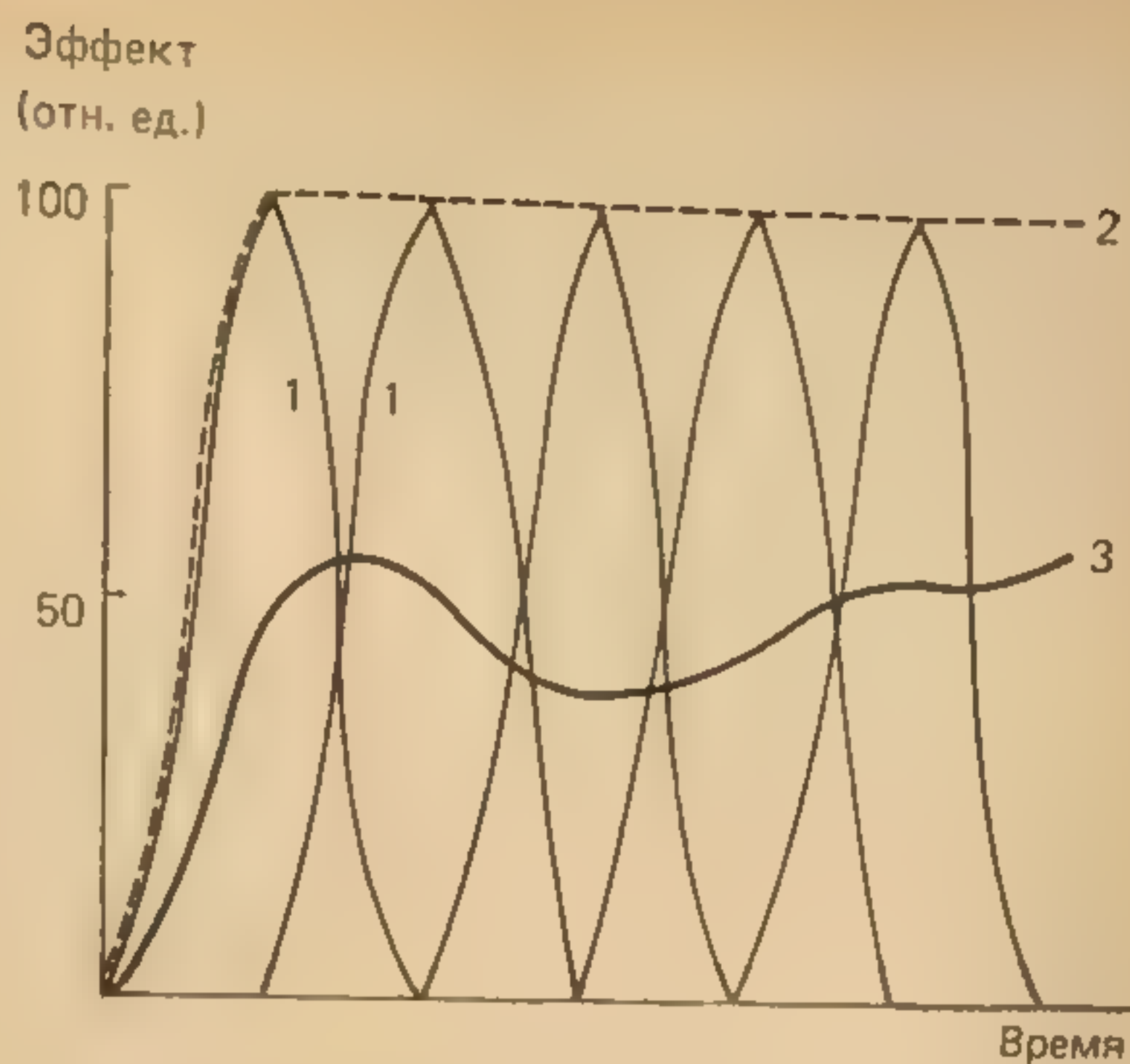


Рис. 9. Реакции биосистемы.

1 — при однократных воздействиях, 2 — теоретическая и 3 — фактическая при повторном воздействии

Адекватной математической моделью для всех исследованных показателей при пероральном введении веществ является дифференциальное уравнение первого порядка. Выбор конкретной правой части соответствующего дифференциального уравнения в этом случае зависит от показателя. Так, для показателей реакции бромтимолового синего (показатель состояния мембран лейкоцитов) и продолжительности гексеналового сна (показатель активности МОН, локализованных на эндоплазматическом ретикулуме), а также активности ацетилхолинэстеразы, адекватной правой частью уравнения является выражение импульса, действующего на интервале всасывания вещества из желудка. Экспериментальным подтверждением импульсного действия ССН и дурсбана (тиофосфат, подвергающийся окислительной биоактивации) на динамику рассмотренных показателей в данном случае является совпадение максимального значения реакции на однократное воздействие с окончанием времени всасывания.

Общий вид математической модели «доза — время — эффект» для этих показателей определяется следующим уравнением:

$$\frac{dx}{dt} + ax = \begin{cases} P(D) & 0 \leq t \leq \tau \\ 0, & t \geq \tau, \end{cases} \quad (2)$$

где x — исследуемый показатель, $P(D)$ — величина, пропорциональная полной дозе; D — доза вещества, τ — время всасывания, a — величина, обратная постоянной времени реакции.

О времени всасывания вещества в желудочно-кишечном тракте мы судили косвенно — по времени нарастания реакции. Параметр a отражает внутреннюю динамику системы и от времени всасывания не зависит.

Для показателей активности щелочной фосфатазы и трансаминаз правая часть усложняется в связи с одновременностью процессов изменения синтеза ферментов и проницаемости мембран:

$$\frac{dx}{dt} + ax = P(D) \cdot e^{-a_1 t}, \quad (3)$$

где a — величина, обратная постоянной времени реакции; a_1 — величина, обратная постоянной времени восстановления структуры цитоплазматической мембраны.

Правомерность выбора математической модели (3) подтверждается экспериментальным достижением максимального значения реакции значительно позже окончания всасывания.

При ингаляционном поступлении бензола в организм динамика содержания лейкоцитов в крови описывается дифференциальным уравнением первого порядка.

Специфика пути поступления яда отражается в правой части уравнения:

$$\frac{dx}{dt} + ax = \begin{cases} P(C) t, & 0 \leq t \leq \tau \\ 0 & t > \tau, \end{cases} \quad (4)$$

где C — концентрация бензола в воздухе ингаляционной камеры; t — время экспозиции; $P(C)t$ — величина, пропорциональная полной дозе бензола, полученной за время t .

При ингаляционном поступлении CCl_4 реакция организма по показателям СОДГ и массовому коэффициенту печени описывается дифференциальным уравнением второго порядка:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + b \frac{dx}{dt} + b_0x = \begin{cases} P(C)t, & 0 \leq t \leq \tau \\ 0, & t > \tau, \end{cases} \quad (5)$$

где b и b_0 — параметры, косвенно отражающие динамику структурно-функциональных нарушений гепатоцитов, которые необходимо учитывать при постепенном поступлении CCl_4 в печень. Экспериментальным подтверждением правомерности структуры уравнения (5) служит отсроченное во времени по сравнению с экспозицией достижение максимального значения реакции (СОДГ — вторые сутки; массовый коэффициент печени — четвертые сутки).

Для всех перечисленных веществ и показателей были экспериментально получены значения параметров дифференциальных уравнений a , a_1 , b , b_0 и определены зависимости $P(D)$ и $P(C)$.

Расчет ТКЭ производили по математическим моделям «доза — время — эффект», при периоде повторения воздействия, равном 1 сут. Для структуры уравнения типа (2) ТКЭ рассчитывали путем суммирования показателей реакции на воздействие данного дня с показателями остаточных эффектов от всех предыдущих воздействий. Для структуры уравнения типа (3) ТКЭ определяли решением уравнения с ненулевыми начальными условиями (суммарное выражение реакции на предыдущие воздействия) и правой частью, учитывающей накопление структурных нарушений цитомембран от предыдущих воздействий. Для структуры уравнений (4) и (5) расчет ТКЭ производили по решениям этих уравнений с ненулевыми начальными условиями, отражающими сумму реакций предыдущих воздействий.

Экспериментально-теоретические значения адаптивной составляющей (A) в относительных единицах, рассчитанные по формуле (1), приведены в табл. 20 и 21. Значение адаптивной составляющей при первом воздействии принималось равным нулю.

В указанных таблицах приведены данные повторного эксперимента с вычитанием текущего значения нормы ($x_s - x_n$), значения ТКЭ, рассчитанные по математическим моделям: «доза (концентрация) — время — эффект», и экспериментально-теоретические (ЭТ) значения адаптивной составляющей — $A_{\Sigma T}$, найденные по формуле (1).

Данные, приведенные в табл. 20 и 21, позволяют утверждать, что существует единый механизм процесса приспособления организма к повторяющемуся химическому воздействию, который формально характеризуется на первоначальных этапах наличием колебаний с затуханием, определенным периодом колебаний и стремлением переходного процесса приспособления с течением

Таблица 20

Экспериментально-теоретические значения адаптации при повторном пероральном поступлении веществ

Веще- ство	Доза (мг/кг)	Показа- тели		Время (сутки)					
				1,125	3,125	7,125	14,125	29,125	59,125
СС14	200	БТБ (%)	$x_3 - x_n$	21,6	—	—	—	—	—
			ТКЭ	48,634	61,911	66,515	—	—	—
			A_{37}	0,556	0,67	0,644	—	—	—
			$x_3 - x_n$	16,0	9,5	19,3	14,0	17,5	20,4
			ТКЭ	34,056	43,353	46,578	46,833	46,833	46,833
			A_{37}	0,53	0,781	0,586	0,7	0,626	0,564
	40	БТБ (%)	$x_3 - x_n$	11,3	2,7	11,9	1,8	6,3	13,6
			ТКЭ	20,15	25,652	27,56	27,711	27,711	27,711
			A_{37}	0,439	0,895	0,568	0,935	0,773	0,509
			$x_3 - x_n$	208,5	55,0	42,2	—	—	—
			ТКЭ	254,28	305,55	317,97	—	—	—
			A_{37}	0,18	0,82	0,866	—	—	—
	200	ГС (мин)	$x_3 - x_n$	71,5	35,9	5,0	67,7	37,5	26,5
			ТКЭ	51,34	61,693	64,075	64,15	64,15	64,15
			A_{37}	0	0,423	0,923	0	0,415	0,587
			$x_3 - x_n$	18,0	3,9	4,0	12,3	3,4	11,1
			ТКЭ	37,28	44,8	46,622	46,7	46,7	46,7
			A_{37}	0,52	0,913	0,914	0,736	0,927	0,762
	40	ГС (мин)	$x_3 - x_n$	123,4	78,7	171,7	—	—	—
			ТКЭ	121,86	214,38	315,05	—	—	—
			A_{37}	0	0,633	0,455	—	—	—
			$x_3 - x_n$	45,4	33,7	77,3	21,5	37,4	40,7
			ТКЭ	85,34	150,12	220,62	261,806	273,467	273,772
			A_{37}	0,468	0,775	0,65	0,918	0,863	0,851
	8	ЩФ (МЕ)	$x_3 - x_n$	12,5	11,3	42,0	1,4	11,7	0
			ТКЭ	50,488	88,82	130,33	154,914	161,792	161,972
			A_{37}	0,752	0,873	0,678	0,99	0,927	1,0
			$x_3 - x_n$	90,5	62,6	107,7	—	—	—
			ТКЭ	83,477	139,96	172,3	—	—	—
			A_{37}	0	0,553	0,375	—	—	—
	200	СОДГ (МЕ)	$x_3 - x_n$	51,3	56,0	82,5	25,4	34,9	76,5
			ТКЭ	58,45	97,997	120,74	124,86	124,985	124,984
			A_{37}	0,122	0,428	0,136	0,796	0,721	0,388
			$x_3 - x_n$	31,2	28,5	29,2	4,4	7,6	12,7
			ТКЭ	34,578	57,971	71,358	73,856	73,93	73,93
			A_{37}	0,0976	0,508	0,591	0,94	0,897	0,828
	40	СОДГ (МЕ)	$x_3 - x_n$	78,3	56,8	78,6	84,5	—	—
			ТКЭ	93,26	105,9	107,85	107,888	—	—
			A_{37}	0,16	0,464	0,271	0,217	—	—
			$x_3 - x_n$	46,8	15,8	34,7	36,7	—	—
			ТКЭ	45,68	51,866	52,816	52,834	—	—
			A_{37}	0	0,695	0,343	0,305	—	—
	8	СОДГ (МЕ)	$x_3 - x_n$	33,7	10,7	27,5	10,5	—	—
			ТКЭ	93,26	105,9	107,85	107,888	—	—
			A_{37}	0,16	0,464	0,271	0,217	—	—
			$x_3 - x_n$	46,8	15,8	34,7	36,7	—	—
			ТКЭ	45,68	51,866	52,816	52,834	—	—
			A_{37}	0	0,695	0,343	0,305	—	—
Дурс- бан	5	АХЭ (в % к контро- лю)	$x_3 - x_n$	33,7	10,7	27,5	10,5	—	—
			ТКЭ	93,26	105,9	107,85	107,888	—	—
			A_{37}	0,16	0,464	0,271	0,217	—	—
			$x_3 - x_n$	46,8	15,8	34,7	36,7	—	—
			ТКЭ	45,68	51,866	52,816	52,834	—	—
			A_{37}	0	0,695	0,343	0,305	—	—

Продолжение табл. 20

Веще- ство	Доза (мг/кг)	Пока- затели		Время (сутки)					
				1,125	3,125	7,125	14,125	29,125	59,125
	0,2		ТКЭ	36,11	41,004	41,756	41,77	—	—
				0,067	0,739	0,341	0,749	—	—
				14,6	6,3	11,2	4,5	—	—
				34,27	38,913	39,627	39,64	—	—
				0,574	0,838	0,717	0,886	—	—
				—	—	—	—	—	—

Примечание: СОДГ — активность сорбитдегидрогеназы; БТБ — ретенция бромтимолблау; ГС — продолжительность гексеналового сна; ЩФ — активность щелочной фосфатазы; АХЭ — активность ацетилхолинэстеразы.

времени к некоторому установившемуся значению (уровню) адаптации. Переходные процессы такого типа могут быть описаны неоднородным дифференциальным уравнением второго порядка с комплексно-сопряженными корнями характеристического уравнения. Решение такого уравнения для нулевых начальных условий и сдвига времени на один интервал периодичности поступления химического агента имеет вид:

$$A = S - A_{уст} (D, C) \left\{ 1 - e^{-\alpha(t-1)} \left[\frac{\alpha}{\beta} \sin \beta(t-1) + \cos \beta(t-1) \right] \right\},$$

(6)

где A — текущее значение адаптации в относительных единицах; S — основная колебательная компонента приспособления; $A_{уст}$ (D, C) — установившееся значение адаптации, зависящее от дозы или концентрации; α — декремент затухания колебаний переходного процесса приспособления; β — круговая частота колебаний.

В динамике приспособления проявляются различные, часто противоположные, внутренне присущие биосистемам, свойства: повреждение структур, а также систем регуляции; мобилизация структурных и функциональных резервов; новообразование структур; репаративная регенерация поврежденных структур; приспособительная перестройка путей биотрансформации вещества; подключение обходных путей метаболизма; уменьшение всасывания и усиление выведения вещества. В зависимости от ряда факторов (строение химического соединения, сложность преимущественно поражаемой системы, показатель, по которому оценивается действие вещества) удельный вес перечисленных свойств меняется, что вносит определенные особенности в динамику адаптивной составляющей при воздействии конкретного вещества с конкретным регламентом его поступления в организм.

Значительная роль в приспособлении организма к повторяющимся воздействиям химических соединений принадлежит печени,

Таблица

Экспериментально-теоретические значения адаптации при повторном пероральном поступлении веществ

Вещество	Доза (мг/кг)	Показатели		Время (сутки)					
				1,125	3,125	7,125	14,125	29,125	59,125
CCl ₄	200	БТБ (%)	$x_3 - x_n$	21,6	—	—	—	—	—
			ТКЭ	48,634	61,911	66,515	—	—	—
			$A_{эТ}$	0,556	0,67	0,644	—	—	—
			$x_3 - x_n$	16,0	9,5	19,3	14,0	17,5	20,4
			ТКЭ	34,056	43,353	46,578	46,833	46,833	46,833
			$A_{эТ}$	0,53	0,781	0,586	0,7	0,626	0,564
	40	БТБ (%)	$x_3 - x_n$	11,3	2,7	11,9	1,8	6,3	13,6
			ТКЭ	20,15	25,652	27,56	27,711	27,711	27,711
			$A_{эТ}$	0,439	0,895	0,568	0,935	0,773	0,509
			$x_3 - x_n$	208,5	55,0	42,2	—	—	—
			ТКЭ	254,28	305,55	317,97	—	—	—
			$A_{эТ}$	0,18	0,82	0,866	—	—	—
	200	ГС (мин)	$x_3 - x_n$	71,5	35,9	5,0	67,7	37,5	26,5
			ТКЭ	51,34	61,693	64,075	64,15	64,15	64,15
			$A_{эТ}$	0	0,423	0,923	0	0,415	0,587
			$x_3 - x_n$	18,0	3,9	4,0	12,3	3,4	11,1
			ТКЭ	37,28	44,8	46,622	46,7	46,7	46,7
			$A_{эТ}$	0,52	0,913	0,914	0,736	0,927	0,762
	40	ЩФ (МЕ)	$x_3 - x_n$	123,4	78,7	171,7	—	—	—
			ТКЭ	121,86	214,38	315,05	—	—	—
			$A_{эТ}$	0	0,633	0,455	—	—	—
			$x_3 - x_n$	45,4	33,7	77,3	21,5	37,4	40,7
			ТКЭ	85,34	150,12	220,62	261,806	273,467	273,772
			$A_{эТ}$	0,468	0,775	0,65	0,918	0,863	0,851
	8	ЩФ (МЕ)	$x_3 - x_n$	12,5	11,3	42,0	1,4	11,7	0
			ТКЭ	50,488	88,82	130,33	154,914	161,792	161,972
			$A_{эТ}$	0,752	0,873	0,678	0,99	0,927	1,0
			$x_3 - x_n$	90,5	62,6	107,7	—	—	—
			ТКЭ	83,477	139,96	172,3	—	—	—
			$A_{эТ}$	0	0,553	0,375	—	—	—
	200	СОДГ (МЕ)	$x_3 - x_n$	51,3	56,0	82,5	25,4	34,9	76,5
			ТКЭ	58,45	97,997	120,74	124,86	124,985	124,984
			$A_{эТ}$	0,122	0,428	0,136	0,796	0,721	0,388
			$x_3 - x_n$	31,2	28,5	29,2	4,4	7,6	12,7
			ТКЭ	34,578	57,971	71,358	73,856	73,93	73,93
			$A_{эТ}$	0,0976	0,508	0,591	0,94	0,897	0,828
	40	СОДГ (МЕ)	$x_3 - x_n$	78,3	56,8	78,6	84,5	—	—
			ТКЭ	93,26	105,9	107,85	107,888	—	—
			$A_{эТ}$	0,16	0,464	0,271	0,217	—	—
			$x_3 - x_n$	46,8	15,8	34,7	36,7	—	—
			ТКЭ	45,68	51,866	52,816	52,834	—	—
			$A_{эТ}$	0	0,695	0,343	0,305	—	—
	8	СОДГ (МЕ)	$x_3 - x_n$	33,7	10,7	27,5	10,5	—	—
			ТКЭ	93,26	105,9	107,85	107,888	—	—
			$A_{эТ}$	0,16	0,464	0,271	0,217	—	—
			$x_3 - x_n$	46,8	15,8	34,7	36,7	—	—
			ТКЭ	45,68	51,866	52,816	52,834	—	—
			$A_{эТ}$	0	0,695	0,343	0,305	—	—
Дурс-бан	1	АХЭ (в % к контролю)	$x_3 - x_n$	33,7	10,7	27,5	10,5	—	—
			ТКЭ	93,26	105,9	107,85	107,888	—	—
			$A_{эТ}$	0,16	0,464	0,271	0,217	—	—
			$x_3 - x_n$	46,8	15,8	34,7	36,7	—	—
			ТКЭ	45,68	51,866	52,816	52,834	—	—
			$A_{эТ}$	0	0,695	0,343	0,305	—	—

Вещество	Доза (мг/кг)
	0,2
	0,04

Примечание: бромтимо-ность щелочно

времени к адаптации. неоднородны с комплексными. Решения и сдвига химичес

$$A = S - A_{yc}$$

где A — текущая S — основная (Д, С) — у дозы или кон ходного про баний.

В динамическом противополо повреждение структурных тур; репарат собительная подключение вания и уси факторов (ст шественно п нивается дей меняется, чт адаптивной с конкретным. Значитель шимся воздей

Веще- ство	Доза (мг/кг)	Пока- затели	Время (сутки)					
			1,125	3,125	7,125	14,125	29,125	59,125
	0,2	ТКЭ	36,11	41,004	41,756	41,77	—	—
		А _{эт}	0,067	0,739	0,341	0,749	—	—
		х _э —х _н	14,6	6,3	11,2	4,5	—	—
	0,04	ТКЭ	34,27	38,913	39,627	39,64	—	—
		А _{эт}	0,574	0,838	0,717	0,886	—	—

Примечание: СОДГ — активность сорбитдегидрогеназы; БТБ — ретен-ция бромтимолблау; ГС — продолжительность гексеналового сна; ЩФ — актив-ность щелочной фосфатазы; АХЭ — активность ацетилхолинэстеразы.

времени к некоторому установившемуся значению (уровню) адаптации. Переходные процессы такого типа могут быть описаны неоднородным дифференциальным уравнением второго порядка с комплексно-сопряженными корнями характеристического урав-нения. Решение такого уравнения для нулевых начальных усло-вий и сдвига времени на один интервал периодичности поступле-ния химического агента имеет вид:

$$A = S - A_{уст} (D, C) \left\{ 1 - e^{-\alpha(t-1)} \left[\frac{\alpha}{\beta} \sin \beta (t-1) + \cos \beta (t-1) \right] \right\}, \quad (6)$$

где A — текущее значение адаптации в относительных единицах; S — основная колебательная компонента приспособления; $A_{уст}$ — установившееся значение адаптации, зависящее от дозы или концентрации; α — декремент затухания колебаний пере-ходного процесса приспособления; β — круговая частота коле-баний.

В динамике приспособления проявляются различные, часто противоположные, внутренне присущие биосистемам, свойства: повреждение структур, а также систем регуляции; мобилизация структурных и функциональных резервов; новообразование струк-тур; репаративная регенерация поврежденных структур; приспо-собительная перестройка путей биотрансформации вещества; подключение обходных путей метаболизма; уменьшение всасы-вания и усиление выведения вещества. В зависимости от ряда факторов (строение химического соединения, сложность преиму-щественно поражаемой системы, показатель, по которому оце-нивается действие вещества) удельный вес перечисленных свойств меняется, что вносит определенные особенности в динамику адаптивной составляющей при воздействии конкретного вещества с конкретным регламентом его поступления в организм.

Значительная роль в приспособлении организма к повторяю-щимся воздействиям химических соединений принадлежит печени,

Таблица 21

Экспериментально-теоретические значения адаптации при повторном ингаляционном поступлении веществ

Вещество	Концентрация (мг/м³)	Показатели		Время (сутки)					
				1,17	3,17	7,17	13,17	25,17	26,17
CCl ₄	240	Массовый коэффициент печени	$x_3 - x_n$	—	0,65	0,45	0,38	—	0,922
			ТКЭ	—	1,073	2,359	3,134	—	3,349
			A _{эп}	—	0,398	0,809	0,879	—	0,934
	39		$x_3 - x_n$	0,05	0,13	0,1	0	—	30,1
			ТКЭ	0,25	0,954	2,027	2,669	—	2,848
			A _{эп}	1,2	0,864	0,951	1,0	—	1,035
	240	СОДГ (МЕ)	$x_3 - x_n$	—	0,36	0,24	0,3	—	0
			ТКЭ	0,59	1,263	1,663	1,739	—	1,743
			A _{эп}	—	0,715	0,856	0,827	—	1,0
	39		$x_3 - x_n$	0,07	—0,05	—0,07	—0,04	—	0,06
			ТКЭ	0,099	0,2116	0,279	0,291	—	0,292
			A _{эп}	0,293	—	—	—	—	0,7945
Бензол	500	Лейкоциты в периферической крови ($\cdot 10^9$ /л)	$x_3 - x_n$	—	1,54	2,45	4,31	1,37	—
			ТКЭ	—	2,481	3,056	3,211	3,23	—
			A _{эп}	—	0,395	0,198	0	0,576	—

поскольку преимущественно в этом органе осуществляется биотрансформация экзогенных соединений. Как известно, характерной особенностью печени является наличие существенного структурно-функционального резерва — гепатоцитов, находящихся в состоянии функционального покоя. Наличие такого резерва позволяет организму реализовать первичный, кратковременный и наиболее доступный механизм адаптации. Наибольшее значение этот механизм имеет при введении гепатотропных веществ и веществ, биотрансформация которых осуществляется в печени. Следовательно, наряду с большинством растянутых во времени механизмов адаптации, отражаемых колебательной кривой, необходимо учитывать возможность подключения в начальные сроки интоксикации быстро исчерпывающегося механизма адаптации за счет структурно-функциональных резервов печени. Естественно допустить, что объем подключаемого резерва печени зависит от дозы или концентрации яда. Адаптационный процесс подключения структурно-функциональных резервов (Z) описывается решением однородного дифференциального уравнения первого порядка с начальными условиями (Z_0), имеющими ненулевое значение:

$$Z = Z_0(D, C) \cdot e^{-b_1(t-1)}. \quad (7)$$

С учетом сказанного математическое описание адаптивной составляющей реакции на гепатотропные соединения, а также на вещества, биотрансформирующиеся в печени, имеет вид:

$$A = S + Z. \quad (8)$$

Значимость показателя, по которому оценивается действие вещества, зависит от степени сложности поражаемой этим веществом биосистемы и от механизма действия вещества на данную биосистему. Так, в отличие от показателей, тестирующих состояние структуры и активность ферментов печени (БТБ, ГС), показатели, отражающие активность ферментов в сыворотке крови, являются более «инертными». Поскольку на динамике адаптивной составляющей отражается не только величина приспособления (формула 6), но и его скорость, эта «инертность» изменения биосистемы уменьшает в каждый момент времени способность к приспособлению. Продифференцировав (6), получим выражение скорости растянутого во времени механизма адаптации:

$$S^{(1)} = A_{\text{уст}}(D, C) e^{-\alpha(t-1)} \cdot \frac{\alpha^2 + \beta^2}{\beta} \sin \beta(t-1). \quad (9)$$

На основании этого можно считать, что математическое описание процесса адаптации с учетом показателей, отражающих активность многих ферментных систем, будет иметь вид:

$$A = S - S^{(1)} + Z. \quad (10)$$

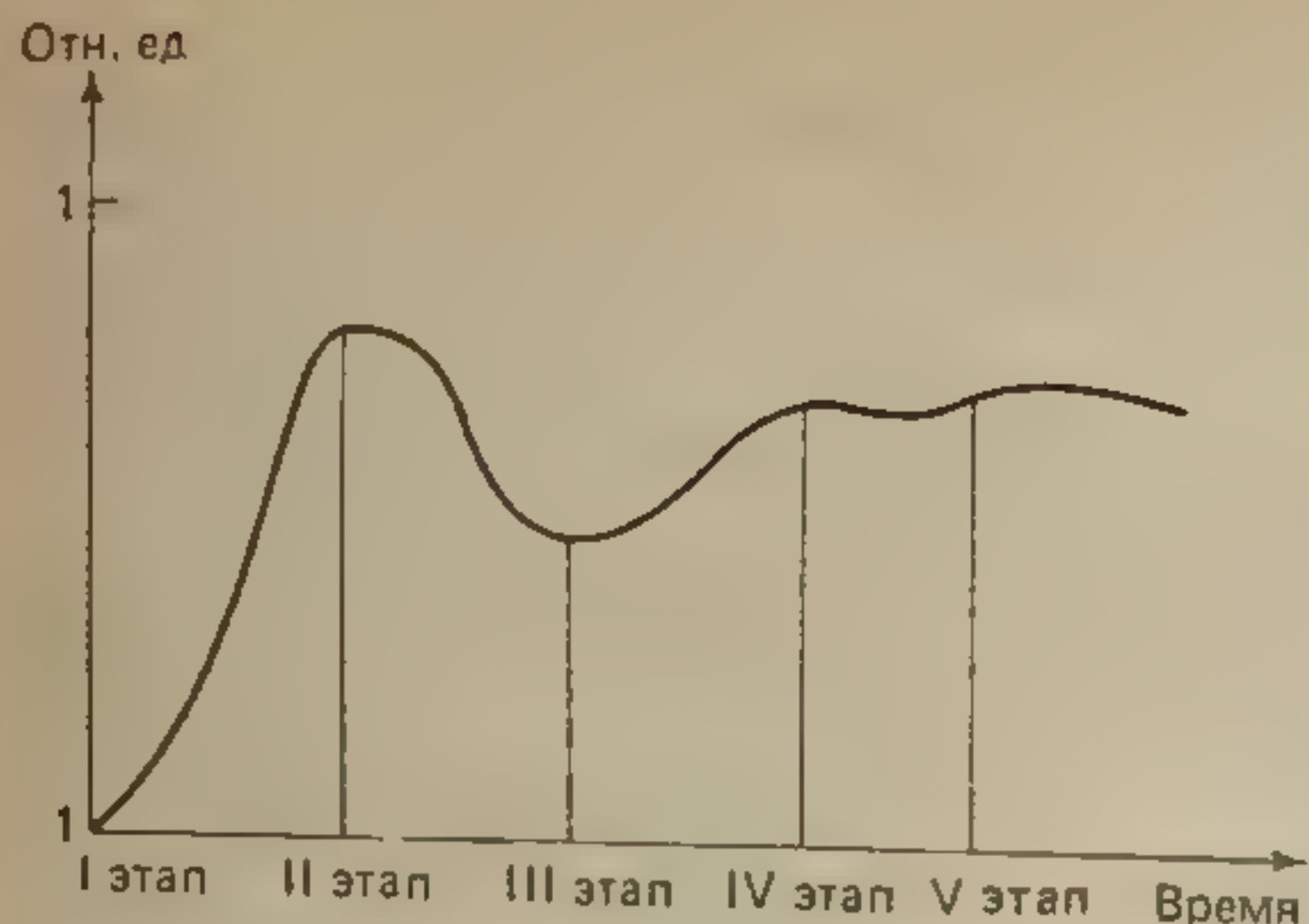


Рис. 10. Основная колебательная компонента приспособления.
Объяснения в тексте.

Следовательно, динамика адаптационных процессов при действии любых химических веществ, независимо от пути поступления, уровня воздействия и показателя, по которому оценивается действие соединения, характеризуется затухающей колебательной кривой. Таким образом, характер изменения адаптационной способности организма не является случайным и единичным, а является универсальным и обусловлен причинно-следственной связью

между химическим агентом окружающей среды и определенной совокупностью внутренних свойств биосистем.

В основе колебательного усиления при ослаблении адаптационной способности лежит динамическая смена преобладаний внутренне присущих биосистемам организма свойств на различных временных интервалах (рис. 10).

Так, имеются данные, свидетельствующие о том, что на первом этапе изменения адаптационной способности до первого максимального значения преобладает свойство мобилизации структурно-функциональных резервов.

На втором этапе — от первого максимума до первого минимума — преобладает свойство дистрофии структур и соответственно накопление поврежденных структур.

Третий этап — от первого минимума до второго максимума — характеризуется преимущественным проявлением свойства репарационной регенерации с преобладанием восстановления функций первоначально поврежденных структур.

Четвертый этап — до установления равновесия — характеризуется структурно-функциональным уравниванием всех процессов.

Очевидно, длительность каждого этапа для определенного показателя данной системы будет зависеть от многих факторов, в том числе и от степени повреждения других систем.

Доказательством существования общей закономерности динамики изменений адаптационной способности служит совпадение теоретически предсказанных значений показателей (x_1), определяющих реакцию организма на повторяющиеся воздействия химических веществ, с экспериментальными значениями (x_2). Результаты расчета показателей для разных уровней исследованных веществ представлены в табл. 22.

Как следует из таблицы, для всего массива средних значений (118 точек) погрешность расчета свыше 30 % встречалась в 5 случаях.

Сопост	
Веще-ство	()
CCl ₄	
	20
	20
	4
	8
	200
	40
	8
Дурсбан	5
	1
	0.2
	0.04

Таблица 22

Сопоставление теоретических и экспериментальных данных многодневных экспериментов

Веще- ство	Доза (мг/кг)	Показа- тели		Время (сутки)						
				0,125	1,125	3,125	7,125	14,125	29,125	59,125
СС1 ₄	200	БТБ	x ₃	62,4	54,5	54,2	59,2	—	—	—
			x _т	66,05	55,77	48,9	74,51	—	—	—
			%	5,85	2,2	9,78	25,86	—	—	—
		40	x ₃	59,2	48,9	43,3	52,1	46,9	50,3	52,0
			x _т	56,476	49,255	41,38	60,696	53,16	56,84	57,84
			%	4,6	0,72	4,43	16,5	13,35	13,0	11,24
		8	x ₃	53,8	44,2	36,5	44,7	34,7	39,1	45,2
			x _т	47,34	42,825	29,611	44,96	38,59	41,665	42,496
			%	12,0	3,11	18,87	0,58	11,21	6,56	5,98
	200	ЩФ	x ₃	100,7	172,7	117,7	204,7	—	—	—
			x _т	99,97	146,18	102,68	206,55	—	—	—
			%	0,72	15,06	12,76	0,9	—	—	—
		40	x ₃	74,6	94,7	63,3	110,3	57,2	65,1	90,0
			x _т	82,34	87,488	50,01	123,44	69,95	79,435	79,478
			%	11,27	7,61	21,0	11,9	22,3	22,08	11,69
		8	x ₃	54,3	61,8	50,3	75,0	32,9	39,4	41,7
			x _т	65,5	54,28	36,9	80,44	42,54	47,945	47,953
			%	20,66	12,17	26,67	7,25	29,31	21,69	15,0
	200	БТБ	x ₃	38,3	34,6	33,5	34,2	—	—	—
			x _т	39,857	35,81	30,222	37,755	—	—	—
			%	4,06	3,49	9,78	10,39	—	—	—
	200	ГС	x ₃	207,2	238,2	184,3	87,1	—	—	—
			x _т	202,3	230,48	222,05	107,56	—	—	—
			%	2,36	3,24	20,48	23,4	—	—	—
		40	x ₃	66,3	81,2	65,2	33,8	69,9	58,1	54,9
			x _т	62,23	55,6	55,86	35,07	54,323	51,88	51,82
			%	6,13	31,5	14,33	3,74	22,29	10,7	4,97
		8	x ₃	50,7	47,7	33,2	22,8	37,5	27,8	39,1
			x _т	52,53	44,81	41,14	17,75	36,26	33,875	33,805
			%	3,6	6,07	23,9	22,12	3,3	21,85	13,54
	200	СОДГ	x ₃	61,3	113,5	88,3	128	—	—	—
			x _т	55,07	99,73	84,023	150,98	—	—	—
			%	10,16	12,13	4,84	17,95	—	—	—
		40	x ₃	41,1	74,3	75,2	102,8	50,7	61,4	99,5
			x _т	45,96	75,4	54,87	106,64	65,135	74,05	75,55
			%	11,81	1,5	27,04	3,73	28,47	20,6	25,07
		8	x ₃	35,2	62,7	34,2	49,5	26,7	34,1	35,7
			x _т	37,27	53,62	25,09	63,14	26,896	34,44	34,81
			%	5,87	14,48	26,65	27,56	0,73	0,99	2,5
Дурсбан	5	АХЭ	x ₃	57,0	78,3	56,8	78,6	84,5	—	—
			x _т	68,16	87,6	60,79	84,123	75,1	—	—
			%	11,6	11,84	7,02	7,02	11,14	—	—
		1	x ₃	35,5	46,8	18,84	34,7	36,7	—	—
			x _т	33,4	42,8	21,887	37,08	31,07	—	—
			%	5,94	8,54	19,99	6,85	15,35	—	—
		0,2	x ₃	29,1	33,7	10,7	27,5	15,92	—	—
			x _т	26,395	26,65	9,47	25,18	18,855	—	—
			%	9,3	20,92	8,92	8,44	18,44	—	—
	0,04		x ₃	13,31	14,6	6,3	15,6	7,92	—	—
			x _т	25,06	16,792	6,67	22,71	16,213	—	—
			%	88,28	15,01	5,87	45,55	104,71	—	—
			x ₃	—	—	—	—	—	—	—
			x _т	—	—	—	—	—	—	—
			%	—	—	—	—	—	—	—

Веще- ство	Кон- центра- ция, мг/м ³	Показа- тели	Время (сутки)						
			0,17	1,17	3,17	7,17	13,17	26,17	...
CCl ₄	240	Массо- вый ко- эффи- циент	x ₃	3,78	—	3,98	4,08	3,98	3,73
			x ₇	3,436	—	4,052	3,665	3,714	3,745
			%	9,1	—	1,8	10,18	6,68	0,4
	39	печени	x ₃	3,46	3,2	3,47	3,59	3,38	3,05
			x ₇	3,432	3,567	3,94	3,442	3,42	3,43
			%	0,81	11,49	13,56	4,11	1,2	12,45
	240	СОДГ	x ₃	1,32	—	0,98	1,08	1,2	0,54
			x ₇	0,765	—	1,08	0,865	0,862	0,869
			%	42,04	—	20,16	19,94	28,13	60,1
	39		x ₃	0,69	0,68	0,57	0,553	0,56	0,91
			x ₇	0,707	0,724	0,746	0,711	0,71	0,711
			%	2,46	6,43	30,95	28,57	26,81	21,83
Бензол	500	Лейко- циты	x ₃	—	—	7,82	9,32	6,98	7,84
			x ₇	—	—	8,637	8,037	8,413	8,816
	125	(-10 ⁹ /л)	%	—	—	10,45	13,76	20,53	12,45
			x ₃	—	—	17,5	16,1	16,2	17,4
			x ₇	—	—	12,306	12,14	12,315	12,48
			%	—	—	29,68	24,59	23,98	28,3

Оценка реакций адаптирующегося организма

Еще одним доказательством выявленной закономерности служат результаты экспериментов по оценке реакции адаптирующегося организма путем нагрузки тем же веществом в разные сроки интоксикации. Такой подход может быть использован для доказательства колебаний и их затухания в процессе приспособления к любому химическому соединению. В частности, при повторяющихся пероральных воздействиях бензола эта методика (дополнительная нагрузка одной и той же дозой бензола в разные сроки) позволила установить, что реакция организма на однократное дополнительное воздействие по сравнению с реакциями контрольных животных носит колебательный характер, отражающий закономерность изменения адаптационной способности. В основе такого способа оценки приспособления лежит зависимость «доза (концентрация) — время — эффект».

Формула для оценки адаптированности организма имеет вид, аналогичный уравнению (1):

$$A(t)_i \text{ (отн. ед.)} = \frac{R(t)_i - Ra(t)_i}{R(t)_i}, \quad (11)$$

где $A(t)_i$ — уровень адаптированности организма по данному показателю к повторяющимся воздействиям химического вещества для данного срока интоксикации t_i ; $R(t)_i$ — реакция организма, не подвергающегося воздействию вещества, на единичную тестовую нагрузку в момент времени t_i (контроль); $Ra(t)_i$ — реакция организма, подвергающегося воздействию вещества на ту же тестовую нагрузку в момент времени t_i .

Оценка адаптации биосистем более низких уровней иерархии является весомым доказательством выявленной закономерности изменений адаптационной способности. В подтверждающем данную закономерность эксперименте реакция адаптированного организма оценивалась по динамике угнетения АХЭ в условиях перфузии изолированной печени крысы [Попов Т. А., 1977]. Донорами печени служили крысы, которые подвергались повторяющимся воздействиям дурсбана. В разные сроки интоксикации, соответствующие срокам измерения показателя АХЭ в целостном организме, проводили перфузии и исследовали динамику угнетения АХЭ при дополнительной нагрузке (введение в перфузат одной и той же концентрации дурсбана). Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что для всех уровней интоксикации после введения в перфузат дурсбана происходит монотонное нарастание угнетения АХЭ крови. В конечном итоге, после введения дурсбана в перфузат печени контрольных и экспериментальных животных через 45 мин устанавливалось примерно одинаковое значение степени угнетения АХЭ. Это связано с условиями проведения эксперимента — перфузией печени — и определяется наличием в донорской крови, которая составляет основу перфузата, определенного, примерно равного количества ацетилхолинэстеразы. Однако скорость роста угнетения АХЭ крови зависела от сроков интоксикации. Если принять гипотезу о том, что степень интоксикации влияет на скорость биотрансформации дурсбана в печени, то установленная выше закономерность должна отображаться в величине параметра, характеризующего динамику угнетения АХЭ крови при дополнительной нагрузке.

Анализ значений указанного параметра показал, что в начале интоксикации происходит его уменьшение по сравнению с контролем (что означает увеличение постоянной времени биотрансформации дурсбана в печени при малых уровнях воздействия), а затем скоростной параметр претерпевает колебательные изменения по срокам интоксикации. При этом изменение скорости биотрансформации подчиняется закономерности изменения адаптационной способности целостного организма к дурсбану [Попов Т. А. и др., 1976], а именно имеет тот же период (T) и декремент затухания (α). Теоретический расчет полностью совпадает с экспериментальными данными.

Описанные выше закономерности изменения адаптационной способности организма при повторных химических воздействиях были выявлены на большом экспериментальном массиве данных (более 8000 животных, десятки тысяч измерений). Подтверждение достоверности и повторяемости явления было проведено с помощью разных методических подходов на различных уровнях биологической организации (целостный организм, изолированные органы).

Таким образом, была выявлена и сформулирована неизвестная ранее закономерность изменения адаптационной способности организма к химическому окружению, которая позволяет обоснованно подойти к решению многих ключевых проблем профилактической и клинической токсикологии: проблемы определения интегральной нагрузки на популяцию, проблемы гигиенического нормирования безопасных уровней химических воздействий, проблемы ранней диагностики и врачебно-трудовой экспертизы и др.

Некоторые авторы [Попов Т. А. и др., 1976; Ю. Г. Антомонов и др., 1978] различают следующие виды адаптации: устойчивую, компенсаторную и адаптацию при патологии. В этой классификации учитывается динамика переходного процесса. Устойчивое (истинное, оптимальное, физиологическое) приспособление проявляется в поддержании состояния устойчивого равновесия за счет структурно-функциональных изменений в пределах физиологических колебаний. В этом случае $A_{уст}$ лежит в пределах между единицей и значением, при котором максимальное значение показателя в переходном процессе не выходит за пределы $x_n \pm \sigma_n$ (где x_n — среднее значение нормы; σ_n — среднее квадратическое отклонение показателя в норме). Компенсаторное приспособление проявляется в восстановлении нарушенного равновесия за счет структурно-функциональных изменений, указывающих на напряжение приспособительных механизмов. В этом случае $A_{уст}$ лежит в пределах между границей устойчивой адаптации и тем значением $A_{уст}$, при котором установившееся значение показателя в конце переходного процесса не выходит за пределы значений $x_n \pm \sigma_n$.

Приспособление при патологии проявляется в установлении и поддержании равновесия за счет структурно-функциональных изменений, выходящих за пределы физиологических колебаний. В этом случае $A_{уст}$ лежит в пределах между нижней границей компенсаторного приспособления и нулем. При этой форме приспособления установившееся значение показателя в конце переходного процесса выходит за пределы $x_n \pm \sigma_n$.

Мы, однако, считаем, что указанное определение является неудачным, поскольку «компенсаторная» адаптация отнесена автором к промежуточному состоянию между здоровьем и болезнью (интоксикацией). Между тем, компенсировать (восполнять), с точки зрения семантики, можно лишь какие-либо потери (в данном случае потери здоровья)

По указанной причине мы всегда относили компенсацию к состоянию скрытой патологии, а адаптацию приравнивали к физиологической аккомодации.

В основе критериев вредности воздействия, порога вредного действия должны лежать механизмы, определяющие взаимодействие химических компонентов среды и биосистемы в целом. Как известно отклонение, равное $\pm\sigma$, свидетельствует, что приблизительно $1/3$ массива данных не подчиняется закономерности. Указанная величина слишком груба, чтобы быть принятой за критерий вредности.

Статистической основой критерия вредности должна быть, по крайней мере, 95 % вероятность, что приблизительно соответствует $\pm 2\sigma$.

Практическое применение математической модели

Примером практического применения математической модели адаптации и дезадаптации является расчет параметров при воздействии бензола в монотонном и интермиттирующем режимах.

Для построения математической модели [Антомонов Ю. Г. и Котова А. Б., 1978] были использованы наиболее информативные показатели при бензольной интоксикации — изменение количества лейкоцитов (в том числе лимфоцитов) в крови. Основой для исследования механизма токсического действия без учета адаптации послужили данные однократного воздействия яда. Путем сопоставления теоретических кривых «чистого» (теоретического) кумулятивного эффекта с результатами, полученными при повторяющемся воздействии бензола, были построены динамические кривые, отражающие состояние приспособительных механизмов.

Качественный характер кривых адаптации, построенных по формуле (1), сохраняется, независимо от дозы и показателя [Попов Т. А., 1976]. Поэтому для построения модели была использована принятая формула записи кривой «адаптации» [Попов Т. А. и др., 1976; Попов Т. А., 1977], которая была указана ранее (6).

Полученная модель для воздействия конкретно бензола имеет следующее аналитическое выражение, характеризующее зависимость установившегося значения адаптации $A_{уст}$ от концентрации яда в воздухе:

$$A_{уст} = C (\alpha_1 e^{-\alpha_1 C} + B \alpha_2 e^{-\alpha_2 C}), \quad (12)$$

где $A_{уст}$ — величина, характеризующая предел адаптационных возможностей организма при данном воздействии в относительных единицах; C — концентрация бензола в воздухе ($мг/м^3$); α_1, α_2 — коэффициенты, характеризующие относительную скорость стабилизации процессов; B — коэффициент, учитывающий взаимосвязь процессов при изменении концентрации, т. е. вклад одного из них по сравнению с другим в общее изменение показателя.

Фактические данные представлены в табл. 23 и 24.

После вычисления коэффициентов и решения уравнения б...
получены следующие числовые значения:

— для монотонного воздействия:

$$A_{уст} = 0,00092 \cdot C \cdot e^{-0,00092 \cdot C} - 1,23 \cdot 0,008 \cdot C \cdot e^{-0,008 \cdot C};$$

— для интермиттирующего воздействия:

$$A_{уст} = 0,000757 \cdot C \cdot e^{-0,000757 \cdot C} - 0,93 \cdot 0,01 \cdot C \cdot e^{-0,01 \cdot C}.$$

Таблица 23

Изменения количества лейкоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$) в крови при монотонном
и интермиттирующем воздействии бензола

Режим	День обследования				
	4-й	8-й	14-й	26-й	Восстанови- тельный период
Монотонный	$7,82 \pm 0,53$	$9,32 \pm 0,65$ $p < 0,01$	$6,98 \pm 0,56$ $p < 0,01$	$7,84 \pm 0,58$	$8,16 \pm 0,48$
Интермиттиру- ющий	$9,14 \pm 0,01$	$9,44 \pm 0,62$ $p < 0,01$	$7,91 \pm 0,5$ $p < 0,01$	$6,08 \pm 0,57$ $p < 0,002$	$8,63 \pm 0,46$
Контроль	$9,36 \pm 0,64$	$11,77 \pm 0,43$	$11,29 \pm 0,86$	$9,21 \pm 0,57$	$9,62 \pm 0,94$

П р и м е ч а н и е: концентрация бензола — 500 мг/м^3 (12 Lim_{ch}), монотонный режим — 4-часовые воздействия ежедневно; интермиттирующий режим — пять 15-минутных пиков и четыре 40-минутных интервала, пиковая концентрация — 1580 мг/м^3 .

Таблица 24

Изменения количества лейкоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$) в крови при монотонном
и интермиттирующем воздействии бензола

Режим	День обследования				
	4-й	8-й	14-й	26-й	Восстанови- тельный период
Монотонный	$17,5 \pm 1,64$	$16,1 \pm 1,19$ $p < 0,05$	$16,2 \pm 0,92$ $p < 0,002$	$18,5 \pm 1,11$ $p < 0,001$	$13,4 \pm 1,18$
Интермиттиру- ющий	$19,5 \pm 2,07$	$14,8 \pm 1,13$ $p < 0,05$	$15,8 \pm 1,48$ $p < 0,05$	$15,4 \pm 1,13$ $p < 0,05$	$13,6 \pm 0,97$
Контроль	$15,9 \pm 1,40$	$12,4 \pm 0,56$	$11,8 \pm 0,90$	$12,0 \pm 0,89$	$10,7 \pm 1,03$

П р и м е ч а н и е: концентрация бензола — 100 мг/м^3 (3 Lim_{ch}), пиковая концентрация — 340 мг/м^3 .

Для построения графика функции $A_{\text{эт}} = f(C)$ проводился расчет при изменении концентрации C . Анализ полученной кривой показал, что порог наступления лейкопении (после фазы лейкоцитоза) для интермиттирующего воздействия ниже, чем для монотонного: $C_{\text{ом}} = 335 \text{ мг/м}^3$, $C_{\text{ои}} = 273 \text{ мг/м}^3$ (пороговые значения концентраций перехода фазы лейкоцитоза в лейкопению). Поэтому можно предполагать, что в интервале концентраций от 0 до 273 мг/м^3 интермиттирующее воздействие бензола в указанном режиме вызывает меньшее изменение системы крови, нежели монотонное. В то же время при концентрациях более 273 мг/м^3 более поражающим является интермиттирующий режим.

При исследовании процессов приспособления организма при различных режимах и уровнях воздействия на примере CCl_4 (данные Г. Г. Авиловой, А. И. Халепо и др.) была также показана возможность построения математической модели адаптации. Известно, что при повторном воздействии токсического агента достаточной интенсивности в организме наряду с адаптацией неизменно возникает процесс кумуляции. В зависимости от интенсивности воздействия проявляется в большей степени то один, то другой процесс.

Для выявления особенностей приспособления организма к CCl_4 при разных режимах и уровнях воздействия была использована уже описанная методика выявления экспериментально-теоретических значений адаптации и проведено сопоставление количественных значений адаптации для двух уровней воздействия. Расчеты проведены по нескольким показателям, отражающим функциональное состояние печени. Здесь приводятся результаты расчета только по массовому коэффициенту печени, так как результаты по другим показателям аналогичны.

В табл. 25 приведены данные экспериментально-теоретического значения для монотонного (концентрация 240 мг/м^3) и интермиттирующего (пиковая — 670 мг/м^3 , средневзвешенная — 210 мг/м^3) режимов на уровне $6 \text{ Lim}_{\text{ch}}$ и $1 \text{ Lim}_{\text{ch}}$ (монотонный режим — 39 мг/м^3 , интермиттирующий: пиковая 123 мг/м^3 , средневзвешенная — 39 мг/м^3).

Значения $A_{\text{эт}}$ для обоих случаев рассчитывались по теоретическому кумулятивному эффекту (ТКЭ) и экспериментальным значениям (x_2) по следующей формуле:

$$A_{\text{эт}} = \frac{\text{ТКЭ} - x_2}{\text{ТКЭ}}$$

Таблица 25

Экспериментально-теоретические значения адаптации при монотонном и интермиттирующем воздействии CCl_4

Режим	День обследования			
	4-й	8-й	14-й	27-й
Монотонный $6 \text{ Lim}_{\text{ch}}$	0,40	0,87	0,88	0,93
Интермиттирующий $6 \text{ Lim}_{\text{ch}}$	0,16	0,41	0,26	0,58
Монотонный $1 \text{ Lim}_{\text{ch}}$	1,2	0,86	1,0	1,0
Интермиттирующий $1 \text{ Lim}_{\text{ch}}$	—	0,94	—	0,78

В свою очередь, ТКЭ рассчитывался по математической модели реакции организма на однократное воздействие CCl_4 . Параметры модели однократной реакции рассчитывались по экспериментальным данным для монотонного режима и переносились на интермиттирующий режим с учетом длительности пикового воздействия ($\tau_{\text{имп}} = 0,01$ сут). ТКЭ интермиттирующего режима получался путем суммирования реакций на импульсы.

Из данных табл. 25 видно, что числовые значения адаптации выше при монотонном воздействии. Это означает, что к монотонному режиму организм приспосабливается быстрее и более полным образом. О скорости приспособления при монотонном воздействии говорит величина A_{27} на четвертые сутки, равная примерно 0,4 отн. ед., в то время как при интермиттирующем режиме эта величина в 2,3 раза меньше. С течением времени к воздействию CCl_4 при монотонном режиме организм приспосабливается практически полностью ($A_{27} = 0,984$ на 27-е сутки). К интермиттирующему режиму на этом уровне воздействия организм приспосабливается хуже ($A_{27} = 0,584$ отн. ед. на 27-е сутки).

Иная картина наблюдается на низком уровне, соответствующем $1 \text{ Lim}_{\text{ch}}$ — при концентрации 39 мг/м^3 при монотонном и интермиттирующем режиме значения A_{27} близки к единице (полная адаптация). Следовательно, по одному из важнейших свойств организма — способности приспособляться к внешним воздействиям — существует такой диапазон относительно малых концентраций, в пределах которого монотонный и интермиттирующий режимы, хотя и различаются по абсолютным значениям реакций для сопоставимых доз, со временем дают одни и те же уровни адаптации.

Таким образом, на примере CCl_4 (высококумулятивного вещества) показано, что колебания концентраций яда в 3,2 раза (во столько раз пиковая концентрация отличалась от средневзвешенной при выбранном нами варианте интермиттирующего воздействия — за 4 ч затравки пять пиков по 15 мин с 40-минутными перерывами между ними) на уровне порога хронического действия не вызывают существенных отклонений по сравнению с постоянным режимом воздействия.

О взаимоотношении процессов адаптации и кумуляции. Рядом авторов экспериментально установлены закономерности развития качественно отличающихся общих неспецифических реакций организма на действие внешних и внутренних факторов, причем исследованы эти реакции без количественного выявления адаптационной способности [Гаркави Л. Х. и др., 1969, 1977]. Чаще всего понятие адаптации к химическим факторам окружающей среды связывают с реакциями организма на воздействия, близкие к пороговым [Саноцкий И. В., Уланова И. П., 1975; Трахтенберг И. М., Тычинин В. Н., 1977; Степанский Г. А., 1976]. Вместе с тем в теоретическом и практическом плане не нашел достаточного разрешения вопрос о взаимоотношении процессов кумуляции

и адаптации. Практически любая реакция организма на воздействие веществ есть результирующая сложения сил кумуляции и приспособления [Люблина Е. И. и др., 1971]. Существует единственная упрощенная интерпретация взаимодействия процессов кумуляции и адаптации, основанная на алгебраическом сложении двух неколебательных экспоненциальных кривых [Штабский Б. М., 1971].

Несмотря на то, что большинство исследователей признают наличие адаптивной составляющей в общей реакции на воздействие химических веществ, до сих пор вычленить эту составляющую не удалось. Косвенно о мере адаптации судили по дополнительным нагрузкам [Сидоренко Г. И., Пинегин М. А., 1976; Саркисов Д. С. и др., 1975]. Однако по наблюдаемым реакциям прямо нельзя судить о динамике адаптации в чистом виде. Для этого было необходимо разработать специальную методику эксперимента и обработки полученных результатов для вычленения адаптивной составляющей, что и было представлено в настоящей главе [см. также Глушков В. М. и соавт., 1978].

Разумеется, представленные материалы нуждаются в дополнительных разъяснениях, связанных, прежде всего, с ошибками первичных измерений, с колебаниями нормы и т. д. Важно, однако, отметить, что общие закономерности, описывающие механизмы адаптации и дезадаптации при повторяющихся химических воздействиях (подострых, хронических, пожизненных), способы вычисления коэффициентов адаптации не подвергаются при этом принципиальным изменениям.

Существуют определенные трудности в трактовке получаемых материалов. Так, если $A_{уст} = 1$, то можно считать, что имеет место полная адаптация, и это особых разногласий не вызывает. Вместе с тем если $A_{уст} = 0$, то остается неясным, что это должно означать? Полное отсутствие приспособления, т. е. смертельный уровень химического раздражения, или переход физиологических реакций в патологические?

Сопоставление расчетов коэффициента адаптации с фактическими данными, полученными ранее, свидетельствует о том, что химическое воздействие, соответствующее $A_{уст} = 0$, близко к порогу вредного воздействия, но не к смертельному уровню. Болезнетворному и смертельному воздействию в большей мере соответствуют отрицательные коэффициенты адаптации, т. е. в этих случаях фактическая кривая реакции (ЭЗ) лежит выше кривой теоретического кумулятивного эффекта (ТКЭ).

Заключение

Попытка объединить в одной монографии различные подходы к изучению такого многогранного явления, как токсичность, и выявить общие механизмы, лежащие в основе формирования химической патологии, представляет сложную задачу. Для того чтобы избежать односторонней оценки различных проявлений токсического действия химических веществ, в основу методологии данной проблемы мы положили фундаментальные положения современной физиологии, биохимии и общей патологии, определяющие условия и возможности взаимодействия живого организма и его функциональных систем с различными химическими веществами, которые мы рассматриваем как частный случай общего понятия «возмущающие факторы окружающей среды». Наиболее плодотворным в этом отношении явилось применение в токсикологии основных положений учения о гомеостазе и адаптации, которые составили фундамент концепции «общих механизмов токсичности».

При этом необходимо подчеркнуть, что понятие «общие механизмы» вовсе не означает попытки нивелировать различия в частных механизмах токсического действия веществ. Отнюдь нет. Мы всюду подчеркиваем специфику, проявляющуюся при взаимодействии яда с организмом в соответствующих биохимических системах и клеточных структурах. Однако каким бы избирательным ни представлялось действие того или иного токсического агента, в конечном итоге оно реализуется в соответствии с общими закономерностями, сформулированными в виде теории регулирования.

Регулирование в биологических системах — это совокупность процессов, направленных на поддержание определенной структуры биологической системы для обеспечения необходимых режимов ее функционирования и достижения определенных целей. В этом смысле токсические агенты следует рассматривать как возмущающие воздействия, нарушающие функциональную связь между сигналами, поступающими в биологическую систему, и сигналами, информирующими о ее состоянии.

Особенность химических возмущающих воздействий состоит в их исключительном многообразии, основанном на различиях, связанных с избирательным или преимущественным вмешательством в функционирование отдельных звеньев биологической системы, начиная с низких уровней (молекулярный, рецепторный, мембранный, клеточный) ее организации. Однако уже в этой стадии, являющейся «пусковой» в развитии патологического

процесса, участвуют автономные регуляторные механизмы, направленные на поддержание необходимого для данных условий уровня функционирования системы. Подобный механизм рассмотрен нами на примере нервно-мышечного синапса, который представляет собой саморегулирующуюся гомеостатическую систему. На этом же принципе основано регулирование многих биохимических процессов либо за счет изменения концентрации соответствующих компонентов биохимической системы, либо за счет изменения скорости протекания биохимических реакций. Важно подчеркнуть, что протекание структурно-функциональных изменений в клетках, возникших в результате «химического возмущения», хотя и со значительно меньшими возможностями по сравнению с высшими уровнями регулирования, развивается по общим биологическим законам регулирования, определяющим адаптивные возможности организма. Так, например, повышение функциональной активности клеток при воздействии четыреххлористого углерода на печень можно рассматривать как компенсаторное усиление синтетической и транспортной функции ядрышка за счет интенсификации синтеза РНК. Здесь налицо одно из наиболее важных свойств адаптивных внутриклеточных реакций — способность клетки менять интенсивность расходования и новообразования клеточных ультраструктур в зависимости от частоты и силы действия возмущающего фактора (лабильность ритма физиологической регенерации по Д. С. Саркисову).

Есть основания считать, что и в стадии нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов, когда развивается патологический процесс и начинается разрушение клеток, действует общий механизм токсичности. В его основе лежит нарушение внутриклеточного гомеостаза, которое, в конечном итоге, приводит к гибели клетки. Не случайно в последнее время появились работы, в которых предприняты попытки использования химических повреждений гепатоцитов в качестве модели (в том числе и математической) для изучения токсических нарушений печеночного гомеостаза [Гусев С. Д. и др., 1984].

Регулирование в биологических системах осуществляется на всех уровнях организации от клеточного до целостного организма и надорганизменных систем (экосистемы). Каждому из этих уровней присущи собственные механизмы регуляции. Выше мы рассмотрели простейший тип регулирования и некоторые механизмы его хомогенных нарушений на примере поражения клеток печени.

Значительно более сложными и многообразными являются механизмы токсичности, реализуемые с участием нервной системы, которая, как известно, осуществляет основные функции управления в организме. Не случайно изменение интегральных показателей нервной системы является наиболее универсальным признаком нарушений гомеостаза. Целостность системы регуляции имеет решающее значение для осуществления компенсаторно-

приспособительных процессов в целом организме и в различных функциональных системах. Можно с полной определенностью сказать, что химическая патология начинается тогда, когда регуляторные процессы перестают обеспечивать гомеостаз, иными словами, когда нарушается равновесие между переменными внутренней среды и концентрацией химического вещества. Многообразие процессов, лежащих в основе взаимодействия между молекулами химического вещества и живыми системами, не всегда укладывается в простую логическую схему и порой делает затруднительным однозначный ответ на вопрос, какой биохимический или физиологический механизм является определяющим в формировании патологической системы. Однако этот процесс постепенно (а иногда и внезапно) приобретает черты, позволяющие отнести его к одному из типовых патологических состояний. И тогда мы говорим об общих механизмах токсичности.

Но неправильно было бы ограничивать сферу общих механизмов интегральными показателями целостного организма. Как это было показано выше, общие проявления действия химических факторов могут быть выявлены на любом уровне структурно-функциональной организации живой системы, причем на каждом уровне ответ на «химическое раздражение» реализуется через присущие данной системе биохимические и физиологические механизмы. В качестве примера можно привести упомянутые выше нарушения синаптического проведения, изменения ионной проницаемости, сдвиги медиаторного и гормонального баланса и др. В интимных механизмах нарушений этих процессов между соответствующими группами ядов имеются достаточно четкие различия (хотя и они не являются абсолютными), позволяющие классифицировать их в зависимости от преимущественного действия на то или иное звено определенной функциональной системы. Так, в действии на синапс различают пре- и постсинаптические эффекты, которые, в свою очередь, могут быть связаны с влиянием на синтез, хранение, освобождение и обратный захват медиатора. Однако результирующая во всех этих случаях будет одна — нарушение синаптического проведения, которое в данном случае может быть представлено как один из общих (для определенной группы ядов) механизмов токсичности. Данный пример можно распространить на любую другую биологическую систему, допустив, что общие механизмы токсичности вступают в силу тогда, когда в процесс включается система в целом, а ее ответы на возмущающее воздействие приобретают интегральный характер, иными словами, когда возникают условия для изменения уровня гомеостатического регулирования этой системы. В дальнейшем в патологический процесс могут вовлекаться другие, сопряженные с ней системы, и тогда мы говорим о нарушении гомеостаза на более высоком уровне.

Установление общих механизмов токсичности в действии того или иного химического вещества подразумевает необходимость

изучения интоксикации как патологического процесса на всем протяжении его развития. Особенно существенным является установление последовательности реакций, вовлекаемых в формирование патологической системы, в особенности тех из них, которые придают этой системе устойчивый характер. Особенно важным нам представляется положение о том, что патологическая система возникает на базе физиологической системы, но отличается от последней тем, что результат ее деятельности имеет не адаптивное, а дезадаптивное и даже патогенное значение [Крыжановский Г. А., 1980]. Отсюда важным принципом лечения интоксикаций является дестабилизация патологической системы.

При постепенном развитии интоксикации, когда степень химического повреждения не превышает критических величин, гомеостатические системы «успевают» включиться в процесс детоксикации и тем самым препятствуют формированию патологической системы. При этом гомеостаз устанавливается на новом уровне, обеспечивающем сохранение жизнедеятельности организма. В случае внезапных (экстремальных) воздействий или при постепенном, но достаточно быстром достижении смертельных концентраций наступают острые расстройства нервной и гормональной регуляции, часто являющиеся первопричиной органных и клеточных изменений. При этом на первый план выступают специфические для данного яда поражения, которые в случае прогрессирующего течения интоксикации приобретают характер типового патологического процесса (шок, кома, гипоксия и др.) с возможным присоединением синдрома воспаления как в местах вхождения и выхода яда, где его локальная концентрация может оказаться повышенной, так и в связи с вторичными процессами. Механизмы токсического действия при минимальных поглощенных дозах вещества связаны с начальными расстройствами гомеостатической регуляции, с напряжением механизмов адаптации. В симптоматике ранних легких форм интоксикаций на первое место выходят неспецифические симптомы, такие как нейровегетативные дистонии, астенические явления, понижение иммунных свойств. Расстройства регуляции могут обусловить и другие поражения, например поражения генетического характера и связанные с ними бластомогенные, эмбриотропные, геронтогенные последствия. Ранними признаками химического воздействия являются также ориентировочные реакции, связанные с изменениями органолептических свойств окружающей среды, функциональные отклонения нервной системы, такие, как снижение внимания, снижение безусловных пищевых и половых рефлексов (аппетит, половое поведение) и др. Указанное лишнее разобращает внимание на неправомерность переноса механизмов интоксикации, установленных на высоких уровнях воздействия яда, на низкие уровни воздействия. Поскольку механизмы вредного влияния химических агентов на разных уровнях могут быть неоднозначными, неоднозначны и последствия указанного явления.

ния. Так, например, эмбриотоксическое действие, установленное на уровне, превышающем порог вредного эффекта по интегральным показателям, особого практического значения не имеет. Тогда как то же действие, установленное на уровне ниже интегрального (организменного) реагирования, может быть признано избирательным и поэтому особенно опасным. Другой пример. При остром воздействии сероуглерода наблюдаются в основном поражения нервной системы. При значительном уровне хронического воздействия к этому прибавляются генерализованные поражения соединительной ткани, выражающиеся в кардиосклерозе, склерозе артерий мышечно-эластического типа и других подобных явлениях.

Могут быть найдены и такие малые уровни хронического воздействия, когда никаких вредных явлений не обнаруживается и после длительной экспозиции (10 % продолжительности жизни и более). Однако это не означает, что вредного действия нет. Оно может проявиться спустя значительный скрытый период, как это было установлено для воздействия сероуглерода, фторида натрия и других веществ. В этих случаях было обнаружено ускоренное старение, в частности, сердечно-сосудистой системы.

Говоря о различиях в механизмах острой и хронической токсичности, мы в то же время считаем необходимым подчеркнуть общность ряда процессов, участвующих в формировании патологической системы в условиях токсического дисгомеостаза. Эта общность может проявиться, в частности, в повреждениях наиболее уязвимых висцеральных систем, например печени (гепатотропные яды), сердца (сердечные гликозиды), нервной системы (нейротропные яды) и т. д. Очевидно, что в данном случае в основе развития как острого, так и хронического патологического процесса лежат общие повреждающие механизмы, направленность которых определяется состоянием наиболее уязвимой («критической») системы. При этом, естественно, сохраняются различия в течении патологического процесса, связанные с особенностями адаптивных и компенсаторных перестроек в организме, которые определяются не столько качеством повреждающего агента (фактор избирательности), сколько количественными характеристиками его воздействия (интенсивность и продолжительность). А это очень важно, так как делает возможным изучение химической патологии с позиций учения о гомеостазе, взятом нами за основу концепции общих механизмов токсичности.

Алексеев
ния
Андрон
думк
Аничко
Антоме
Софи
Ахмате
чески
жаю
Ахрем
амин
вып.
Баевск
М.:
Бажин
Барабо
думк
Белкин
при
625.
Блюгер
пора
и по
толо
Бобков
утом
Бобыре
ферм
мед.
Больше
Фарм
Бурга
на с
В кн
с. 3—
Вальдм
эмоц
Вергее
дейст
Виногр
Фарм
Ворони
на п
с. 26
Воскре
онтог
Гадаск
для
пробл

Список литературы

- Алексеева О. Г., Дуева Л. А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. — М.: Медицина, 1978.
- Андронати С. А., Авруцкий Г. Я., Богатский А. В. Феназепам. — Киев: Наукова думка, 1982.
- Аничков С. В. Нейрофармакология: Руководство. — Л.: Медицина, 1982.
- Антомонов Ю. Г., Попов Т. А., Котова А. Б. Прикладная биокibernетика — София: Медицина и физкультура, 1978.
- Ахматова М. А., Саватеев Н. В., Тиунов Л. А и др. Исследование биологических мембран при регламентировании содержания химических веществ в окружающей среде. — Гиг. труда и проф. забол., 1982, № 10, с. 55—57.
- Ахрем А. А., Бельский С. М., Метелица Д. И. Кинетика N-деалкилирования аминов с участием цитохрома Р-450 микросом печени. — Биохимия, 1978, вып. 1, с. 23—28.
- Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии — М.: Медицина, 1979.
- Бажин Е. Ф. Атропиновые комы. — Л.: Медицина, 1984.
- Барабой В. А. Биологическое действие фенольных соединений. — Киев: Наукова думка, 1976.
- Белкина З. В., Кобзева Н. А., Узбекова Д. Г. Фармакокинетика глутатиона при внутрибрюшинном введении. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 5, с. 622—625.
- Блюгер А. Ф., Майоре А. Я. Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов. — В кн.: Успехи гепатологии/Под ред. А. Ф. Блюгера. Рига, 1982, с. 12—34.
- Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984.
- Бобырев В. Н., Воскресенский О. Н. Изменение активности антиоксидантных ферментов при экспериментальном синдроме перекисидации у кроликов. — Вопр. мед. химии, 1982, № 2, с. 75—78.
- Большев В. Н. Индукторы и ингибиторы ферментов метаболизма лекарств. — Фармакол. и токсикол., 1980, № 3, с. 373.
- Бургасов П. Н., Измеров Н. Ф., Саноцкий И. В., Степанский Г. А. Токсикология на службе оздоровления окружающей среды и охраны здоровья человека. — В кн.: Всесоюз. учред. конф. по токсикологии: Тезисы докладов. М., 1980, с. 3—7.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Медведев О. С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1979.
- Вергеева Т., Зайков А. Изменения в поведении крыс при ингаляционном воздействии стирола. — Гиг. и здравохр., 1981, № 3, с. 242—247.
- Виноградов В. М., Урюпов О. Ю. Гипоксия, как фармакологическая проблема — Фармакол. и токсикол., 1985, № 4, с. 9—20.
- Воронина В. М., Попов Т. А., Каган Ю. С. Влияние оксидаз смешанной функции на превращение фталофоса в печени крыс. — Укр. биохим. журн., 1981, № 1, с. 26—29.
- Воскресенский Р. Н., Жутаев И. А., Бобырев В. Н. Антиоксидантная система, онтогенез и старение. — Вопр. мед. химии, 1982, № 1, с. 14—27.
- Гадаскина И. Д., Абрамова Ж. И. Использование фармакологических тестов для анализа механизма действия промышленных ядов. — В кн.: Актуальные проблемы гигиенической токсикологии. М., 1980, с. 17—72.

- Герасимова А. М., Коган А. Х., Кыдыралиева Г. К. и др. Влияние дитиокарбамата на активность ферментов антиокислительной системы клеток. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 5, с. 617—677.
- Гичев Ю. П., Аристов В. Н., Таскаев И. И. Исследование защитного действия фенобарбитала и амидопирина в токсикологическом эксперименте. — Гиг. и проф. забол., 1983, № 9, с. 55—57.
- Глушков В. М., Саноцкий И. В., Антомонов Ю. Г. Математическое моделирование реакций организма на повторяющиеся воздействия химических веществ. — Киев: Ин-т кибернетики АН УССР, 1978.
- Голиков С. Н. Гомеостаз и химическая патология. — В кн.: Всесоюзн. учред. конф. по токсикологии: Тезисы докладов. М., 1980, с. 7—9.
- Голиков С. Н. Актуальные проблемы современной токсикологии. — Фармакол. и токсикол., 1981, № 6, с. 645—650.
- Голиков С. Н., Бадюгин И. С. Опыт применения системного подхода к классификации токсических веществ. — В кн.: Всесоюзн. учред. конф. по токсикологии: Тезисы докладов. М., 1980, с. 192—193.
- Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов В. И. Холинорегическая регуляция биохимических систем клетки. — М., 1985.
- Голиков С. Н., Бучко В. М., Михальчук М. А. Гепатопатии при экзогенных интоксикациях и их лечение. — В кн.: Успехи гепатологии. Рига, 1982, вып. X, с. 355—365.
- Голубев А. А., Люблина Е. И., Толоконцев Н. А., Филов В. А. Количественная токсикология. — М.: Медицина, 1973.
- Гомозков О. В. Физиологически активные вещества и гомеостаз. — В кн.: Гомеостаз. М., 1981, с. 161—185.
- Горизонтов П. Д. Гомеостаз. Его механизмы и значение. — В кн.: Гомеостаз. М., 1981, с. 5—29.
- Грек О. Р., Долгов А. В., Изюмов Е. Г. Метаболизм ксенобиотиков в печени при острой гипоксии. — Фармакол. и токсикол., 1984, № 1, с. 98—100.
- Гусев В. А., Панченко Л. Ф. Супероксидный радикал и супероксиддисмутаза в свободно радикальной теории старения. — Вопр. мед. химии, 1982, № 4, с. 8—10.
- Гусев С. Д., Арутюнян С. А., Якимов С. П. К вопросу об анализе и математическом моделировании системы гомеостаза при токсическом поражении. — В кн.: Гомеостатические процессы в изолированных системах и организме. Красноярск, 1983, с. 231.
- Денисенко П. П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. — М.: Медицина, 1980.
- Долго-Сабуров В. Б. Роль холинореактивных систем в регуляции генетического аппарата клетки. — Фармакол. и токсикол., 1982, № 1, с. 5—10.
- Думкин В. Н. Вопросы комплексного лечения больных с профессиональными нейроинтоксикациями в постконтактном периоде. — Гиг. труда и проф. забол., 1983, № 8, с. 1216—1218.
- Заводская И. С., Морева Е. В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. — Л.: Медицина, 1981.
- Заугольников С. Д., Кочанов М. М., Лойт А. О. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. — Л.: Медицина, 1978.
- Збарский И. Б., Пескин А. В. Супероксиддисмутазная активность и образование мембранами супероксидных радикалов в опухолевых и нормальных тканях. — Вестн. АМН СССР, 1982, № 9, с. 24—28.
- Иваницкий В. А., Шилина В. Ф., Якушко В. Е. Обмен биогенных аминов при длительном воздействии вальексона. — В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, 1980, вып. 15, с. 116—119.
- Иванов В. В., Климацкая Л. Г. Использование витамина Е в системе профилактических мероприятий по предупреждению токсического действия акрилонитрила. — В кн.: Метаболические аспекты действия на организм промышленных химических соединений. Красноярск, 1982, с. 17—19.
- Измеров Н. Ф., Монаенкова А. М. Введение. — В кн.: Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Н. Ф. Измерова, М., 1983, с. 5—11.
- Каган Ю. С. Общая токсикология пестицидов. — Киев: Здоров'я, 1981.
- Кассиль Г. Н. Внутренняя среда организма. — М.: Наука, 1983.

- Китаев-Смык Л. А. Психология стресса.— М.: Наука, 1983.
- Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Антитела к физиологически активным соединениям.— М.: Медицина, 1981.
- Коровкин Б. Ф. Циклазная система и активность лизосомальных ферментов в норме и при патологии.— Вестн. АМН СССР, 1982, № 9, с. 69—73.
- Короленко Т. А. Биохимические аспекты лизосомотропизма.— Новосибирск: Наука, 1983.
- Костюченков В. Н., Фаращук Н. Ф. Влияние фармакологических средств на развитие гемической гипоксии.— Фармакол. и токсикол., 1982, № 1, с. 76—79.
- Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы.— М.: Медицина, 1980.
- Крылов С. С. Механизмы толерантности к ксенобиотикам.— Успехи совр. биол., 1984, вып. 1(4), с. 90—102.
- Кулагин В. К. Патологическая физиология травмы и шока.— Л.: Медицина, 1978.
- Кустов В. В., Тиунов Л. А., Васильев Г. А. Комбинированное действие промышленных ядов.— М.: Медицина, 1975.
- Кустов В. В., Обухова М. В., Остапенко О. Ф. Токсикология синтетических смазочных материалов.— М.: Медицина, 1977.
- Кустов В. В., Тиунов Л. А. Гигиена и токсикология газообразных продуктов жизнедеятельности человека.— Косм. биол. и авиакосм. мед., 1980, № 4, с. 3.
- Лазарев Н. В. Общие основы промышленной токсикологии.— М.; Л.: Гос. изд-во мед. лит., 1938.
- Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных веществ.— М., Медицина, 1981.
- Ланкин В. З., Ракита Д. Р., Вихерт А. М. Влияние α -токоферола на супероксиддисмутазную и глутатионпероксидазную активность цитозоля и митохондрий печени мышей.— Биохимия, 1983, вып. 9, с. 1555—1559.
- Лещинский А. Ф., Золотарева Т. А., Головенко Н. Я. Роль изменений активности микросомальных ферментов, вызванных аппликацией пелоида, в биотрансформации и эффекте некоторых препаратов.— Фармакол. и токсикол., 1980, № 6, с. 705—708.
- Лосев Н. И., Войнов В. А. Физико-химический гомеостаз организма.— В кн.: Гомеостаз / Под ред. П. Д. Горизонтова. М., 1981, с. 186—240.
- Лужников Е. А. Клиническая токсикология.— М.: Медицина, 1982.
- Луйк А. И., Лукьянчук В. Д. Сывороточные альбумины и транспорт ядов.— М.: Медицина, 1984.
- Лукьянова Л. Д., Балмуханов Б. С., Уголев А. Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние.— М.: Наука, 1982.
- Люблина Е. И., Минкина Н. А. Кумуляция и привыкание.— В кн.: Основы общей промышленной токсикологии. Л., 1976, с. 64—101.
- Ляхович В. В., Цырлов И. Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков.— Новосибирск: Наука, 1981.
- Мазуров А. В., Карякин А. В., Арчаков А. И. Кинетика образования фермент-субстратных комплексов цитохрома Р-450 в микросомах печени крыс.— Биохимия, 1980, № 3, с. 474—483.
- Мачула А., Барков Н. К., Фисенко В. И. Особенности зрительного опознавания в условиях действия некоторых психостимуляторов.— Фармакол. и токсикол., 1980, № 1, с. 16—19.
- Медеяновский А. Н. Системные механизмы гомеостаза.— Успехи физиол. наук, 1982, № 3, с. 96—127.
- Меркурьева Р. В. Биологическое значение лизосом в процессах адаптации к воздействию факторов окружающей среды.— В кн.: Структура и функции лизосом. М., 1976, с. 99—100.
- Меркурьева Р. В., Бушинская Л. И., Скворцова Н. Н. и др. Мембраносвязанные синалогликопротеиды печени крыс при сочетанном действии бензпирена и сернистого газа.— Вопр. мед. химии, 1981, № 6, с. 791—974.
- Метелица Д. И. Активация кислорода ферментными системами.— М.: Наука, 1982.
- Мехтиев М. А., Гаузер Е. Г., Керимов Б. Ф. О состоянии тиолового обмена у животных при применении селенита натрия.— Изв. АН АзССР, сер. биол. наук, 1981, № 3, с. 82—89.

- Мизюкова И. Г., Петрунькин В. Е. Тиоловые соединения как средства анти-терапии.— В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, 1983, вып. 18, с. 73—78.
- Михайлов С. С., Щербак И. Г. Метаболизм фосфорорганических ядов. Медицина, 1983.
- Михеев М. И., Люблина Е. И. Методы промышленной токсикологии.— В кн.: Основы общей промышленной токсикологии. Л., 1976, с. 10—11.
- Монов А. Шоковые состояния при острых токсических и аллергических заболеваниях.— София: Медицина и физкультура, 1982.
- Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Геворкян Д. М. Ферментные механизмы антирадикальной защиты клетки при экстремальных состояниях.— Вестн. АМН СССР, 1982, № 9, с. 15—19.
- Низовцев В. П. Скрытая дыхательная недостаточность.— М.: Медицина, 1978.
- Оксигенобаротерапия при острых отравлениях/Под ред. Н. В. Саватеева.— Л. ВМА им. С. М. Кирова, 1974.
- Павленко С. М., Юдина Т. В., Гусева В. А. Методические подходы к оценке скрытых реакций некоторых регуляторных систем организма при различных путях поступления токсичных веществ.— Гиг и сан., 1975, № 10 с. 55—60.
- Панченко Л. Ф., Герасимов А. М., Антоненков В. Д. Роль пероксисом в патологии клетки.— М.: Медицина, 1981.
- Парамонова Г. И. Возрастные особенности изменения ферментов микросомального окисления в печени крыс под влиянием барбитуратов.— Фармакол. и токсикол., 1981, № 1, с. 98—101.
- Петров Р. В., Хаитов Р. М., Манько В. М., Михайлова А. А. Контроль и регуляция иммунного ответа.— Л.: Медицина, 1981.
- Покровский А. А. Мембранотоксины.— Вестн. АМН СССР, 1976, № 9, с. 79—83.
- Полевая О. Ю., Данилов Н. П. Использование в фармакологии антител к нейротропным агентам.— В кн.: Физиологически активные вещества — медицине: Тезисы докладов V Всесоюз. съезда фармакологов. Ереван, 1982, с. 229—230.
- Попов Т. А. Биологическое и математическое моделирование интоксикаций: Автореф. дисс. докт.— Киев, 1977.
- Правдин Н. С. Руководство по промышленной токсикологии. Вып. 1.— М., 1934.
- Реммер Г. Метаболизм и детоксикация загрязнений.— В кн.: Загрязнение воздуха и легкие. М., 1980, с. 92—112.
- Ротенберг Ю. С. Токсиколого-гигиенические аспекты биоэнергетики.— В кн.: Всесоюз. учред. конф по токсикологии: Тезисы докладов. М., 1980, с. 108.
- Рощина Л. Ф., Островская Р. У. Влияние пиратама на устойчивость организма к гипоксии.— Фармакол. и токсикол., 1981, № 2, с. 210—213.
- Румянцев А. П., Тиунова Л. В., Остроумова Н. А. Метаболизм органических соединений жирного ряда — В кн. Итоги науки и техники Токсикология. М. 1981, т. 12, с. 65—116.
- Саноцкий И. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм.— М. Медицина, 1979.
- Саркисов Д. С. Структурные основы гомеостаза.— В кн. Гомеостаз. М., 1981, с. 256—311.
- Саттин А. Генетическое детерминирование цАМФ в мозге: связь с поведенческими реакциями.— В кн.: Нейрофармакология циклических нуклеотидов. М., 1982, с. 226—240.
- Соколов В. В., Грибова И. А., Иванова Л. А. Клеточные и субклеточные реакции в изучении влияния на организм малых концентраций токсических веществ.— Гиг. труда и проф. забол., 1981, № 7, с. 5—8.
- Соколовский В. В. Окислительно-восстановительные процессы в биохимическом механизме действия экстремальных факторов внешней среды. В кн.: Антиоксиданты и адаптация: Сборник научных трудов ЛСГМИ. Л., 1984, с. 5—19.
- Степанский Г. А. Проблема адаптации человека к современному химическому окружению.— В кн.: Философские и социально-гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М., 1976, с. 171—191.
- Сухомлинов Б. Ф., Трикуленко А. В. Молекулярные механизмы биологического действия нитрилов.— Фармакол. и токсикол., 1984, № 1, с. 123—126.

- Судаков К. С. Функциональные системы организма — М.: Медицина, 1976.
- Тиунов Л. А. Биохимические основы токсического действия ядов. — В кн.: Основы общей и промышленной токсикологии. Л., 1976, с. 184—198.
- Тиунов Л. А. Основные механизмы метаболизма ксенобиотиков в организме человека и животных. — В кн.: Итоги науки и техники. Токсикология. М., 1981, т. 12, с. 5—64.
- Тиунов Л. А., Воронин В. А., Иванова В. А. и др. Биохимические критерии токсического действия ядов и их использование для регламентирования содержания химических агентов в окружающей среде. — В кн.: Всесоюз. учред. конф. по токсикологии: Тезисы докладов. М., 1980, с. 76—77.
- Тиунов Л. А., Кустов В. В. Токсикология окиси углерода. — М.: Медицина, 1980.
- Тиунов Л. А., Воронин В. А., Руказенков Э. Д. и др. Действие химических веществ на работоспособность человека. — В кн.: Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека: Тезисы докладов I Всесоюз. конф. Ин-та биофизики. М., 1982, с. 363—364.
- Тиунов Л. А., Иванова В. А., Королева Т. Р. Антивитаминные эффекты токсических веществ. — В кн.: Антивитамины в регуляции обмена веществ. Гродно, 1983, с. 113—114.
- Тиунов Л. А., Касаткин В. И., Иванова В. А., Нечипоренко С. П. Исследование многокомпонентной системы детоксикации в печени белых крыс. — Бюлл. экспер. биол. и мед., 1985, № 3, с. 361—364.
- Тиунова Л. В., Румянцев А. П. Изменение ритма ферментативной активности у белых крыс при хроническом действии винилацетата. — Бюлл. экспер. биол. и мед., 1975, т. 79, № 4, с. 101—103.
- Толоконцев Н. А. Биологические особенности организма и токсический эффект — В кн.: Основы общей промышленной токсикологии. Л., 1976, с. 198—213.
- Трахтенберг И. М., Тычинин В. А. К общебиологическим представлениям об адаптации, компенсации и привыкании в современной профилактической токсикологии. — Гиг. и сан., 1977, № 1, с. 69—75.
- Трахтенберг И. М., Иванова Л. А. Современные представления о воздействии ртути на клеточные мембраны. — Гиг. и сан., 1984, № 5, с. 59—63.
- Тринус Ф. П. Современные проблемы антидотологии. — В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, 1983, вып. 18, с. 58—61.
- Тутельян В. А., Лашнева Н. В. О механизме острого токсического действия N-нитрозодиметиламина. — Фармакол. и токсикол., 1983, № 2, с. 111—114.
- Уваров В. Ю., Багшанова Г. И., Арчаков А. И. Влияние цитохрома b₅ на функциональную активность и конформационное состояние цитохрома P-450. — Биохимия, 1983, вып. 9, с. 1542—1547.
- Утешев Б. С. О некоторых методологических вопросах скрининга иммуотропных средств. — Фармакол. и токсикол., 1984, № 3, с. 5—12.
- Филов В. А., Третьяков А. В., Рязанов Е. М. Сравнительное изучение действия противоопухолевых препаратов на лизосомы. — В кн.: Структура и функции лизосом. М., 1976, с. 151—152.
- Хайдарлиу С. Х. Функциональная биохимия адаптации. — Кишинев, 1984.
- Чекман И. С., Гриневич А. И. Цитохром P-450: воздействие лекарств и ядов. — Фармакол. и токсикол., 1984, № 1, с. 119—123.
- Чернух А. И. Общая патология и медицина. — В кн.: Фундаментальные науки — медицине. М., 1981, с. 105—110.
- Чистяков В. В., Пospelова Л. Н. Перенос электронов от митохондрий к микросомам в реконструированной системе клеточных органелл. — Биохимия, 1982, № 1, с. 55—61.
- Шадурский К. С., Ильюченко Т. Ю., Самохвалов Г. И. и др. Токсикологические и некоторые фармакологические свойства убихинона-9 и гексагидроубихинона-4. — Фармакол. и токсикол., 1982, № 5, с. 97—101.
- Шашков В. С., Лакота Н. Г. Фармакологическая коррекция работоспособности в модельных исследованиях. — Фармакол. и токсикол., 1984, № 2, с. 5—15.
- Шугаев В. А. Кислородный баланс и влияние противогипоксических препаратов при интоксикации фтором. — Фармакол. и токсикол., 1984, № 4, с. 94—97.
- Alder S., Zbinder G. Neurobehavioral tests in single and repeated-dose toxicity studies in small rodents. — Arch. Toxicol., 1983, v. 54, N 1, p. 1—23.

- Alvares A* Cytochrome P-450 research highlights of the last two decades.— *Metabol. Rev.*, 1981, v. 12, N 2, p. 431—436.
- Baars A., Breimer D.* The glutathione S-transferase. Their role in detoxication and detoxification of xenobiotics.— *Ann. Biol. Clin.*, 1980, v. 38, N 1, p. 49—56.
- Bannister J., Allen H., Hill O.* Chemical reactivity of oxygen-derived radicals: reference to biological systems.— *Biochem. Soc. Transact.*, 1982, v. 10, N 1, p. 68—69.
- Batt A., Martin N., Siest G.* Induction of UDP-glucuronosyltransferase in microsomes from livers of mice.— *Toxicol. Lett.*, 1981, v. 9, N 4, p. 355—360.
- Bayer U., Younes M., Siegers C.* Enhancement of benzopyrene-induced sister chromatid exchanges as a consequence of glutathione depletion.— *Toxicol. Lett.*, 1981, v. 9, N 4, p. 339—349.
- Bechtold M., Gee D., Bruenner U.* Carbon tetrachloride-mediated expiration of pentane and chloroform by the intact rat.— *Toxicol. Lett.*, 1982, v. 11, N 2, p. 165—171.
- Bonhaus D., McCormack R., Braselton W.* Effect of polybrominated biphenyls on hepatic microsomal metabolism of estrogens.— *J. Toxicol. a. Environ. Health*, 1981, v. 8, N 1—2, p. 141—150.
- Boyd N.* Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: roles of metabolic activation.— *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1980, v. 7, N 2, p. 103—176.
- Brennick E.* Induction of the enzymes of detoxication. In: *Enzymatic Basis of Detoxication*/Ed. W. Jakoby. New York; London; Toronto; Sydney; San Francisco, 1980, v. 1, p. 65—83.
- Cain S. M., Adams R. P.* O₂ transport during two forms of stagnant hypoxia following acid and base infusion.— *J. Appl. Physiol.*, 1983, v. 54, p. 1518—1524.
- Caldwell J.* Can the metabolism of xenobiotics be predicted accurately? — *Toxicol. Lett.*, 1980, v. 6, p. 163.
- Cederbaum A., Qureshi A.* Role of catalase and hydroxyl radicals in the oxidation of methanol by rat liver microsomes.— *Biochem. Pharmacol.*, 1982, v. 3, N 3, p. 329—335.
- Cland P., Clausen J.* Effects of toluene on cytochrome P-450 mixed function oxygenase and glutathione-S-transferase activities in rat brain and liver.— *Bull. Environ. Contam. a. Toxicol.*, 1982, v. 28, N 5, p. 542—545.
- Chandra S. Ali. M., Saxena D.* Behavioral and neurochemical changes in rats simultaneously exposed to manganese and lead.— *Arch. Toxicol.*, 1981, v. 49, N 1, p. 49—56.
- Danzer R.* Modeles animeaux en toxicologie comportemental — *Sci. et techn. anim. Lab.*, 1980, v. 5, N 3, p. 179—187.
- Das M., Dixit R., Mushatag M., Seth P.* Effect of styrene on hepatic mixed function oxidases, glutathione content and glutathione-S-transferase activity in rats.— *Drug a. Chem. Toxicol.*, 1981, v. 4, N 3, p. 219—227.
- Davies I. E.* Toxicology of immune system.— *Histochem. J.*, 1981, v. 13, N 5, p. 879—884.
- Dexit R., Mikhtar H., Seth P.* Conjugation of acrylamide with glutathione, catalase by glutathione-S-transferases of rat liver and brain.— *Biochem. Pharmacol.*, 1981, v. 30, N 13, p. 1730.
- Dürk H., Frank H.* Accelerated metabolism of carbon tetrachloride under hypoxia in vivo.— *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1981, v. 316, Suppl. 19.
- Ebel R.* Hepatic microsomal aniline p-hydroxylase substrate inhibition by aniline.— *Drug Metabol. a. Disposit. Biol. Fate Chem.*, 1981, v. 9, N 6, p. 578—579.
- Fernandez V., Videla L.* Effect of acute and chronic ethanol ingestion on the content of reduced glutathione of various tissues of the rat.— *Experientia*, 1981, v. 37, N 4, p. 392—394.
- Giger U., Meyer U.* Role of haem in the induction of cytochrome P-450 by phenobarbitone.— *Biochem. J.*, 1981, v. 198, N 2, p. 321—329.
- Gillette J.* Effect of induction of cytochrome P-450 on the concentration of foreign compounds and their metabolites and on the toxicological effect of these compounds.— *Drug. Metabol. Rev.*, 1979, v. 10, N 1, p. 59—87.
- (Grabar P.) *Грабар П.* Аутоантитела и иммунологические теории.— В кн.: Онтогенез: Пер. с англ. М., 1975, т. 6 № 2, с. 115—126.

- (Grodsins F.) Гродзинс Ф. Теория регулирования и биологические системы: Пер. с англ.— М.: Мир, 1966.
- Grover Ph. Glutathione S-transferases in detoxification.— *Biochem Soc Transact.*, 1982, v. 10, N 2, p. 80—82.
- Gutteridge M. Fate of oxygen free radicals in extracellular fluids.— *Biochem. Soc. Transact.*, 1982, v. 10, N 2, p. 72—73.
- Habazin-Novak V. Metabolism ksenobiotika pod fizioloskim i patoloskim unjetima.— *Farm. Glas*, 1980, v. 36, N 9, p. 277—285.
- Hanke I. Z. Consideration of genetic disorders in health risk assesment.— In: *Health aspects of chemical safety*, N 11. WHO ROE, Copenhagen, 1983, p. 382—396.
- Hansen S. Screening for toxic effects on interspecies interactions a mechanistic or an empirical approach? — *Arch. Environ. Contam. a. Toxicol.*, 1981, v. 10, N 5, p. 597—603.
- Harman A., Frewin D., Priestly B. Induction of microsomal drug metabolism in man and the rat by exposure to petroleum.— *Brit. J. Industr. Med.*, 1981, v. 38, N 1, p. 91—97.
- Hassan M., Fridovich I. Superoxide dismutases: detoxication of a free radical.— In: *Enzymatic Basis of Detoxication*/Ed. W. Jakoby N. Y., London, Toronto, Sydney; San Francisco, 1980, v. 1, p. 311—332.
- (Helmreich E., Pfeuffer T.) Хелмрейх Е., Пфейфер Т. Передача сигналов от рецепторов гормонов к аденилатциклазе.— В кн.: *Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов*. М., 1983, с. 133—142.
- Hirata E., Takahashi H. Degradation of methyl mercury glutathione by the pancreatic enzymes in bile.— *Toxicol. a. Appl. Pharmacol.*, 1981, v. 58, N 3, p. 483—491.
- Hjelkø J., Petersen D. Decreased in vivo acetyldehyde oxidation and hepatic aldehyde dehydrogenase inhibition in mice treated with carbon tetrachloride.— *Toxicol. a. Appl. Pharmacol.*, 1981, v. 59, N 1, p. 15—24.
- Jakoby W., Habig W. Glutathione Transferases.— In: *Enzymatic Basis of Detoxication*/Ed. W. Jakoby. N. Y., London, Toronto, Sydney, San Francisco, Academic Press, 1980, v. 2, p. 63—94.
- Jakoby W. The Glutathione Transferases in Detoxication.— In: *Function Glutathione Liver and Kidney*. Berlin, Heidelberg, N. Y., 1978, p. 158—163.
- Israel M. Action reciproques de l'Ach et l'ATP au cours l'activité sinaptique.— *J. Pharmacol. (Paris)*, 1983, v. 14, N 2, p. 257—258.
- Jollow D. Glutathione thresholds in reactive metabolite toxicity.— *Arch. Toxicol.*, 1980, suppl. N 3, p. 95—110.
- Jolly J. Alcohol et induction enzymatique.— *J. Stud. Alc.*, 1980, v. 41, N 12, p. 824.
- Kahl R., Hildebrand A. Influence of antioxidants on the concentration of oxyferrocytochrome P-450 and on the formation of H₂O₂ in rat liver microsomes.— *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1983, v. 322, Suppl., p. 109.
- Kappus H., Sies H. Toxic drug effect associated with oxygen metabolism redox cycling and lipid peroxydation.— *Experientia*, 1981, v. 37, N 12, p. 1233—1241.
- Kasper Ch., Henton D. Glucuronidation.— In: *Enzymatic Basis of Detoxication*/Ed. W. Jakoby. N. Y.; London; Toronto; Sydney; San Francisco, 1980, v. 2, p. 3—36.
- Ketterer B., Beale D., Meyer D. The structure and multiple functions of glutathione transferases.— *Biochem. Soc. Transact.*, 1982, v. 10, N 2, p. 82—83.
- Kluwe W. M., Hook J. B. Potentiation of acute chloroform nephrotoxicity by the glutathione depletor diethylmaleate and protection by the microsomal enzyme inhibitor piperonyl butoxide.— *Toxicol. a. Appl. Pharmacol.*, 1981, v. 59, N 3, p. 457—466.
- Knoblauch A., Sybert A., Brennan N., Sylvester J. Effect of hypoxia and CO on a cytochrome P-450-mediated reaction in rabbit lungs.— *J. Appl. Physiol. Res. Environ. a. Exercise Physiol.*, 1981, v. 51, N 6, p. 1635—1642.
- Krieter P., Van Dyke R. Halothane metabolism and cytochrome P-450 destruction.— *Anesthesiology*, 1981, v. 55, N 3A, p. 183.
- Leibman K., Patel I. Metabolism and biochemical toxicology of acrolein.— *Toxicol Lett.*, 1980, v. 6, Spec Issue, p. 216.
- Levrat C., Loulsot P. Biosynthese des glycoconjuques pulmonaires.— *Biochimie*, 1982, v. 64, N 1, p. 1—11.

- Lowrey K., Glende E., Reckhnagel R. Rapid depression of rat liver membrane calcium pump activity after administration of carbon tetrachloride or trichloromethane and lack of effect after ethanol.— *Toxicol. a. Appl. Pharmacol.*, 1981, v. 59, N 2, p. 389—394.
- (Moguș H.) Могош Г. Острые отравления. Диагноз, лечение.— Бухарест: Медицина, изд-во, 1984.
- Moody D., James I., Clawson G., Smuckler E. Correlations among the changes in hepatic microsomal components after intoxication with alkyl halides and other hepatotoxins.— *Molec. Pharmacol.*, 1981, v. 20, N 3, p. 685—693.
- Mulder G. Detoxication or toxification? Modification of the toxicity of foreign compounds by conjugation in the liver.— *Trends Biol. Sci.*, 1979, v. 4, N 4, p. 86—90.
- Ohnhaus E., Gerber T., Park B. Enzyme-inducing drug combinations and their effects on liver microsomal enzyme activity in man.— *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, v. 24, N 2, p. 247—256.
- Orchard C. H., Sanchez L. R., Sykes M. K. The relationship between hypoxic pulmonary vasoconstriction and arterial oxygen tension in the intact dog.— *J. Physiol.*, 1983, v. 338, p. 61—74.
- Padmanaban G. Regulation of the synthesis of cytochrome P-450 in liver.— *Biochem. Soc. Trans.*, 1981, v. 9, N 6, p. 573—579.
- Parkinson A., Robertson L., Safe L., Sale S. Polychlorinated biphenyls as inducers of hepatic microsomal enzymes.— *Chem. Biol. Interact.*, 1980, v. 30, N 3, p. 271—285.
- Paulson G. Conjugation of foreign chemicals by animals.— *Residue Rev.*, 1979, v. 70, p. 32—72.
- Pierson M., Gray B. Superoxide dismutase activity in the cochlea.— *Hear. Res.*, 1982, v. 6, N 2, p. 141—151.
- Rajagopalan K. Xanthine Oxidase and Aldehyde Oxidase.— In: *Enzymatic Basis of Detoxication*/Ed. W. Jakoby. N. Y.; London; Toronto; Sidney; San Francisco, 1980, v. 1, p. 295—309.
- Peiter R., Wendel A. Chemically — induced glutathione depletion and lipid peroxidation.— *Chem. Biol. Interact.*, 1982, v. 40, N 3, p. 365—374.
- Roberts S., Schnell R. Cadmium inhibition of in vitro hepatic oxidative drug metabolism in the rat.— *Res. Commun. Chem. Path. a. Pharmacol.*, 1982, v. 35, N 2, p. 349—352.
- Ruenitz P., Toledo M. Chemical and biochemical characteristics of O-demethylation of chlorotrianisene in the rat.— *Biochem. Pharmacol.*, 1981, v. 30, N 6, p. 2203—2207.
- Alater T. Lipid peroxidation.— *Biochem. Soc. Transact.*, 1982, v. 10, N 2, p. 70—71.
- Su Che, Bevan J. A. Pharmacology of pulmonary blood vessels.— In: *Respiratory Pharmacology*/Ed. J. Widdicombe. Oxford et al., 1980, p. 375—389.
- Testa B., Jenner P. Inhibitors of cytochrome P-450 and their mechanism of action.— *Drug Metabol. Rev.*, 1981, v. 12, N 1, p. 1—117.
- Torres M., Järvisalo J., Hakim J. Effects of in vivo carbon disulfide administration on the hepatic monooxygenase systems of microsomes from rat.— *Exp. a. Molec. Path.*, 1981, v. 95, N 1, p. 36—41.
- Ungváry G., Szeberényi S., Tatrai E. The effect of benzene and its methyl derivatives on the MFO system. — In: *Ind. and Environ Xenobiotics: Proc. Int. Conf. Prague*, 1980. Berlin et al., 1981, p. 285—292.
- Videla L., Fernández V., Marins A., de Velazuela A. Liver lipoperoxidative pressure and glutathione status following acetaldehyde and aliphatic alcohol pretreatment in the rat.— *Biochem. a. Biophys. Res. Commun.*, 1982, v. 104, N 3, p. 965—970.
- Vodick M., Elcombe C., Lech J. The effect of various types of inducing agents on hepatic microsomal monooxygenase activity.— *Toxicol. a. Appl. Pharmacol.*, 1981, v. 59, N 2, p. 364—374.
- Wartburg J.-P., Wermuth B. Aldehyde Reductase.— In: *Enzymatic Basis of Detoxication*/Ed. W. Jakoby. N. Y.; London, Toronto; Sidney; San Francisco, 1980, v. 1, p. 249—260.
- Watanabe Sh., Ogata M. Generation of superoxide and hydrogen peroxide during interaction of nitrate with human hemoglobin.— *Acta med. Okayama*, 1981, v. 35, N 3, p. 173—178.

Golikov S. N., Sanotsky I. V., Tiunov L. A.

General Mechanisms of toxicity/AMS USSR — L.: Medisina, 1986, p. 280, ill.

The book in details regards the fundamental chemical — biological problem — the problem of interaction between chemical drags and living system on different levels of their morphofunctional organization. The conception of general mechanisms of toxicity is propounded allowing to discuss different aspects of acute and chronic chemical pathology on the base of unified methodology. The authors have tried to generalize numerous data using the theory of homeostasis. The problem of the toxic stress is discussed also in the book not receiving reflection in the literature till now. The represented data of the therapeutics of poisoning are arranged by the correction principle of the homeostasis disturbances at the different levels of its regulation from the molecular to the organismic. Applying to the problems of the prophylactical toxicology the fundamental forms of the homeostasic regulation during the chemical effects are considered in the book and the mathematical model of the processes of adaptation and desadaptation are proposed.

The book is intended for toxicologists, pharmacologists, and hygienists. It may be interested for biologists and physicians of different specialities.

Оглавление

Предисловие	6
Список сокращений	6
Глава 1 Введение в химическую патологию (С. Н. Голиков)	7
О соотношении специфического и неспецифического в химической патологии	13
Гомеостаз и химическая патология	23
Детоксикация как механизм гомеостаза и резистентности	30
Глава 2. Острая химическая патология (С. Н. Голиков)	43
Синдромы острых отравлений	43
Клинические фазы отравлений	46
Экстремальные токсические воздействия (общие механизмы)	48
Экзотоксическая кома	51
Токсические нарушения физико-химического гомеостаза	58
Токсические гипоксии	64
Об участии физиологически активных веществ в механизмах токсического действия	72
Глава 3. Физиологические механизмы хронического действия химических веществ	77
Интегральные методы исследования (С. Н. Голиков)	77
Специфические методы исследования (С. Н. Голиков)	87
Компенсаторные процессы в химической патологии (С. Н. Голиков)	88
О механизмах толерантности (С. Н. Голиков)	91
Процессы кумуляции (С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий)	95
Критерии хронического действия химических веществ (С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов)	97
Иммуотропное действие химических веществ (С. Н. Голиков)	106
Глава 4. Биохимические механизмы токсичности (Л. А. Тиунов)	114
Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии химических веществ на организм	114
Микросомальные механизмы детоксикации. Оксидазы со смешанными функциями печени и других органов	115
Механизмы конъюгации	123
Индукторы и ингибиторы микросомальных монооксигеназ	143
Молекулярные механизмы поддержания гомеостаза при действии супероксидных радикалов и перекисных соединений	157
Внемикросомальные механизмы биотрансформации ксенобиотиков	168
Метаболизм алифатических спиртов и альдегидов	169
Детоксикация цианидов	176
Биохимические механизмы токсического действия химических веществ	179
Механизмы токсичности, связанные с нарушением процессов биотрансформации ядов	181
Нарушения процессов синтеза белка	186
Нарушения биоэнергетических процессов	191
Повреждения лизосом и нарушения процессов катаболизма	195
Мембранотоксическое действие химических веществ	199

Глава 5. Общие принципы терапии отравлений	205
Антидотная терапия (С. Н. Голиков)	206
Иммунологические подходы к разработке средств антидотной терапии (С. Н. Голиков)	209
Средства патогенетической и симптоматической терапии (С. Н. Голиков)	210
Активация процессов естественной детоксикации (С. Н. Голиков, Л. А. Тиунов)	211
Антигипоксанты (С. Н. Голиков, Л. А. Тиунов)	217
Глава 6. Концепция токсичности в профилактической токсикологии и безопасные уровни воздействия (И. В. Саноцкий)	222
Основные формы гомеостатической регуляции при химических воздействиях	223
Безопасные уровни воздействия химических соединений	236
Защита биосферы от химических соединений	243
Глава 7. Математическое моделирование механизмов адаптации и дезадаптации при повторяющемся химическом воздействии (И. В. Саноцкий)	246
Математическая модель процессов адаптации и дезадаптации	246
Оценка реакций адаптирующегося организма	256
Практическое применение математической модели	259
Заключение	264

Сергей Николаевич Голиков,
Игорь Владимирович Саноцкий,
Леонид Андреевич Тиунов

**ОБЩИЕ
МЕХАНИЗМЫ
ТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ**

Заведующая редакцией Р. С. Горяинова
Редактор Р. П. Чередниченко
Редактор издательства Н. А. Габузов
Художественный редактор Н. Д. Наумова
Технический редактор Л. Б. Резникова
Корректор Р. И. Гольдина

ИБ № 4082

Сдано в набор 21.01.86. Подписано в печать 08.09.86. М-38645. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бумага кн.-журнальная офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 17,5. Усл. кр.-отт. 17,5. Уч.-изд. л. 19,14. Тираж 6100 экз. Заказ № 2776. Цена 2 р. 70 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение.
191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.

Отпечатано с фотополимерных форм в Ленинградской типографии № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 191126, Ленинград, Социалистическая ул., 14

формат бумаги
печ. л. 17,5.
цена 2 р. 70 к.
Ленинградское

Ордена Трудовой
Знамени
Союзполи-
графии и
9.
Ордена Трудо-
вой «им. Евге-
СССР по делам
Социалистиче-

Op. 50a

THE UNIVERSITY OF CHICAGO